

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE LYON

Année 1981 - N.52

EFFETS COMPORTEMENTAUX ET ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES
DE L'INJECTION PAR VOIE INTRA CEREBRO-VENTRICULAIRE
CHEZ LE MOUTON, DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN
DE SUJETS PRIVÉS DE SOMMEIL PARADOXAL

Thèse

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 9 juillet 1981

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Jean Jacques THIEBAULT

né le 13 août 1955

à Reims (Marne)





Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE LYON

Année 1981 - N.52

EFFETS COMPORTEMENTAUX ET ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES
DE L'INJECTION PAR VOIE INTRA CEREBRO-VENTRICULAIRE
CHEZ LE MOUTON, DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN
DE SUJETS PRIVÉS DE SOMMEIL PARADOXAL

Thèse

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 9 juillet 1981

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Jean Jacques THIEBAULT

né le 13 août 1955

à Reims (Marne)



FETS COMPORTEMENTAUX ET EFFETS DES ANESTHÉSISANTS
DE L'INJECTION PAR VOIE INTRA-PELVICULO-UTÉRINE
CHEZ LE MOUTON DE L'ESPÈCE CAPRINAE
DE SUIETTES DE SÈVRES PARADISAL

Thèse

Présentée

à l'Université Claude-Bernard de Lyon

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 3 Juin 1987

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



Jean-Jacques THIBAUD

né le 23 mai 1962

à Paris (France)



PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur Monsieur le Professeur COTTEREAU

PROFESSEURS

- 1^{re} - Pharmacie et Toxicologie M. LORGUE
2^{re} - Anatomie M. BARONE
3^{re} - Physiologie, Thérapeutique,
Pharmacodynamie M. BOST
4^{re} - Histologie, Anatomie Pathologique .. M. TISSEUR
5^{re} - Hygiène et Industrie des Aliments
d'origine animale M. CHANTEGRELET
6^{re} - Parasitologie et M. Parasitaires ... M. EUZEBY
7^{re} - Pathologie Médicale des Equidés et
des Carnivores - Législation
Vétérinaire M. FONTAINE
8^{re} - Pathologie Médicale du Bétail et des
Animaux de Basse-cour M. COTTEREAU
9^{re} - Chirurgie M. COULON
10^{re} - Pathologie de la Réproduction M. BERTRAND
11^{re} - Pathologie Générale - Microbiologie
Immunologie M. OUDAR
12^{re} - Zootechnie - Economie rurale M. FROGET
13^{re} - Botanique appliquée, Alimentation . M. JEAN-BLAIN
14^{re} - Physique - Chimie M. DELATOUR
15^{re} - Maladies contagieuses - Zoonoses -
Législation Sanitaire M. JOUBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. LE NIHOUANEN, GASTELLU, PRAVE, LAPRAS,
DESCHANEL, BOIVIN.

MAITRES DE CONFERENCES

Mme. BRUGERE, MM. GEVREY, RICHARD, KECK, FRANCK.

MAITRES-ASSISTANTS AGREGES

M. LEGEAY.

MAITRES-ASSISTANTS

Mme. CHAUVE, Mme. RACHAIL, Mlle. COURSAT, MM. FAU,
DENOIX, DEMONT, CHOMEL, EUZEBY, THIN, JAUSSAUD,
GARNIER.

ASSISTANTS

Mme. GRANCHER, Mme. PEPIN, MM. GRANCHER, DROMIGNY,
DULAC, DUCLOS, GUERIN, BOUVIER, PEPIN, THIEBAULT,
Mlle. MARTIN.

L'Université Claude Bernard (Médecine - Pharmacie) de LYON et l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A la mémoire de mon père

A ma mère

Pour son amour, son dynamisme
et sa joie de vivre.

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A ma famille

A Brigitte, François, Jean-Luc et Pierre

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur CIER
de la Faculté de Médecine de Lyon

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur BOST
de l'Ecole Nationale Vétérinaire
de Lyon

pour la confiance qu'il nous
a témoigné dans l'élaboration
de ce travail et pour l'ac-
cueil toujours bienveillant
qu'il nous a réservé.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre vive gratitude et de
notre profond respect.

A Monsieur le Professeur LAPRAS
de l'Ecole Nationale Vétérinaire
de Lyon

pour sa disponibilité et
pour l'intérêt qu'il a
porté à ce travail.

Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur JOUVET
de la Faculté de Médecine de Lyon

c'est lui qui nous a suggéré
le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve dans cette modeste étude l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur BOIVIN

pour son dynamisme et son
aide amicale et efficace
qui ont fortement contribué
à la réalisation de cette
thèse.

A tous les membres du service de Physiologie
de l'Ecole Nationale Vétérinaire
de Lyon, sans qui ce travail n'au-
rait pu être réalisé.

A Dorothée pour sa précieuse contribution à
la réalisation des illustrations.

A Marcelle Sallanon et Jean Pierre Sastre,
pour leur gentillesse et leur comp
pétence.

TABLE DE MATIERES

Introduction	1
--------------------	---

PREMIERE PARTIE:

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I: Les différents états de veille et de sommeil chez les mammifères

domestiques	5
-------------------	---

A_ Les états de veille et de sommeil chez les carnivores domestiques	5
--	---

1_ Le chat	5
a) Les états d'éveil	5
- L'éveil attentif	5
- L'éveil relaxé	6
b) Les états de sommeil	7
- Le sommeil lent	7
- Le sommeil rapide	12

2_ Le chien	14
a) Particularités du cycle veille-sommeil chez le chien	15
b) Le sommeil lent	15
c) Le sommeil paradoxal	16

B_ Les états de veille et de sommeil chez le porc	16
a) Particularités du cycle veille-sommeil	17
b) Le sommeil paradoxal	18

C_ Les états de veille et de sommeil chez les Equidés	18
a) Particularités du cycle veille-sommeil	18

b)	Manifestations somato-végéta tives des états de sommeil	19
-	Le sommeil lent	19
-	Le sommeil paradoxal	21
D_	Les états de veille et de sommeil chez les ruminants	22
a)	Particularités du cycle veille-sommeil	23
-	Chez la chèvre	23
-	Chez la brebis	24
-	Chez la vache	27
b)	Manifestations somato-végéta tives des états de sommeil	29
-	Chez les petits ruminants ...	29
.	Le sommeil lent	29
.	Le sommeil paradoxal	30
-	Chez la vache	32
.	Le sommeil lent	32
.	Le sommeil paradoxal	33

CHAPITRE II: Structures et médiateurs responsables des états de vigilance

A_	Structures et médiateurs respon- sables de l'éveil	37
1_	Historique	39
a)	Structures responsables de l'éveil	39
-	Expériences de Bremer	39
-	Expériences de Moruzzi et Magoun	41
-	Travaux de Lindsley et col ..	42
-	Travaux de Bonvallet et col..	42
b)	Médiateurs responsables de l'éveil	43
-	Travaux de Dell et col	43
2_	Données récentes	44

a)	Structures et médiateurs responsables de l'éveil cortical	44
b)	Structures et médiateurs responsables de l'éveil comportemental	50
B_	Structures et médiateurs responsables du sommeil	51
1_	Structures et médiateurs responsables du sommeil lent	52
a)	Historique	52
-	Travaux de Hess	52
-	Travaux de Moruzzi et col... ..	54
-	Travaux de Bonvallet - Caspers	55
b)	Données récentes	56
-	Travaux de Dahlström et Fuze	56
-	Travaux de Jouvet et col... ..	56
2_	Structures et médiateurs responsables du sommeil paradoxal	61
a)	Historique	61
-	Mise en évidence du sommeil paradoxal et de ses critères électrophysiologiques... ..	61
-	Mise en évidence des structures nécessaires à l'apparition du sommeil paradoxal	63
b)	Données récentes	66
-	Structures et médiateurs responsables des phénomènes phasiques: le système PGO	66
-	Structures et médiateurs responsables des phénomènes toniques	70
-	Mise en jeu des mécanismes responsables de l'apparition du sommeil paradoxal	74

<u>CHAPITRE III: Transmission humorale du</u>	
sommeil	79
A_ Historique	79
1_ Travaux de Legendre et Piéron....	79
2_ Travaux de Schnedorf et Ivy	81
B_ Transmission humorale du sommeil	
et peptides hypnogènes	81
1_ Travaux de Monnier et col.:	
le DSIP	81
2_ Travaux de Pappenheimer et col.:	
le facteur "S"	87
3_ Travaux de Uchizono et	
Nagasaki: le "SPS"	92
4_ Travaux de Borbély et col	94
5_ Travaux de Drucker-Colin et col..	95
6_ Travaux de Jouvet et col.....	97
C_ Autres substances présumées	
hypnogènes	101
1_ La pipéridine	101
2_ L'apomorphine	102
3_ L'arginine-vasotocine	103
D_ Commentaires	106

DEUXIEME PARTIE:

ETUDE EXPERIMENTALE

<u>CHAPITRE I: Matériel et méthodes</u>	115
A_ Animaux d'expérience	115
1_ Espèce	115

2_ Logement	116
3_ Nourriture et abreuvement	117
B_ Préparation chirurgicale	117
1_ Anesthésie	117
2_ Préparation des animaux	118
3_ Canulation chronique des ventricules latéraux	119
4_ Pose d'électrodes corticales et musculaires	123
5_ Réanimation et soins post- opératoires	125
C_ Méthodes d'enregistrement	126
D_ Analyse des tracés	127
E_ Protocole expérimental	127
1_ Enregistrements témoins	127
2_ Privation de sommeil	128
3_ Transferts de liquide céphalo-rachidien	131
<u>CHAPITRE II: Résultats</u>	133
A_ Particularités des états de vigi- lance chez la brebis en cage à métabolisme	133
1_ Résultats	133
a) Le sommeil lent	133
b) Le sommeil paradoxal	142
2_ Discussion	148
a) Sommeil lent	148
b) Sommeil paradoxal	148
B_ Privation de sommeil	149

C_ Effets de l'injection de liquide céphalo-rachidien par voie ventriculaire	151
a) Transfert n° 1	151
b) Transfert n° 2	152
c) Transfert n° 3	153
d) Transfert n° 4	154
e) Discussion	154
- Effets comportementaux	154
- Effets sur le sommeil lent	155
- Effets sur le sommeil paradoxal	156
CONCLUSION	159
BIBLIOGRAPHIE	243

INTRODUCTION

Tout le monde a, un jour ou l'autre, subi, volontairement ou non, les effets d'une privation de sommeil et ressenti l'envie irrésistible de dormir.

Le concept ancien (PIERON 1907) selon lequel il doit être possible, par le biais de transfert de fluides de l'organisme, de transmettre cette envie irrésistible d'un individu à un autre, a connu, depuis quelques années, du fait en particulier de la découverte de nombreux "neuro-peptides" dans le système nerveux central, un regain d'intérêt considérable.

Il semble en effet de plus en plus probable que l'accumulation d'une ou plusieurs substances (vraisemblablement de nature peptidique) dans le système nerveux central pendant l'éveil soit responsable de l'apparition progressive d'un besoin impératif de sommeil.

Dans une première partie bibliographique, après avoir envisagé quels étaient les principaux stades de vigilance des mammifères domestiques et les structures responsables de leur apparition, nous avons analysé les arguments expérimentaux qui, à l'heure actuelle, permettent d'établir une telle hypothèse.

Dans une deuxième partie expérimentale nous nous sommes proposés, en réalisant quelques essais, de mettre au point

des techniques et un protocole expérimental permettant de mettre en évidence l'accumulation d'un éventuel facteur hypnogène chez des brebis privées de sommeil.

PREMIERE PARTIE

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I

LES DIFFERENTS ETATS DE VEILLE ET DE SOMMEIL CHEZ LES MAMMIFERES DOMESTIQUES

La détermination précise des états de veille ou de sommeil nécessite le recours à deux types de critères bien définis:

- des critères électrophysiologiques
- des critères comportementaux.

Dans un premier temps, nous allons envisager ces critères chez les carnivores domestiques, et plus particulièrement chez l'espèce féline, dont les états de sommeil et de vigilance ont été jusqu'à ce jour parmi les plus étudiés par les neurobiologistes.

Puis nous décrirons rapidement les particularités spécifiques du cycle veille-sommeil des autres espèces de mammifères domestiques.

A Les états de veille et de sommeil chez les carnivores domestiques

1 Le chat (87, 169)

a) Les états d'éveil

On distingue classiquement chez cet animal deux états de vigilance:

- l'éveil attentif
- l'éveil relaxé

L'éveil attentif s'observe pendant les périodes d'activité ou dans les instants qui précèdent l'accomplissement d'un acte moteur; il est le témoin d'une attention intense de l'animal vis à vis du milieu qui l'entoure. Le

chat a, le plus souvent, la tête levée. Il réagit aux stimulations auditives et visuelles. Les mouvements des yeux sont, en général, relativement nombreux et traduisent une exploration visuelle de l'environnement. La pupille est en mydriase (dans des conditions d'éclairement normales) et la membrane nictitante est contractée.

Il existe au niveau des muscles (anti-gravifiques en particulier) un tonus postural important. Le rythme cardiaque et la pression artérielle sont le plus souvent légèrement supérieurs à leurs valeurs moyennes.

D'un point de vue électroencéphalographique (voir fig. 1) l'activité électrique corticale se traduit par un tracé de haute fréquence (20 à 30 Hz) et de bas voltage (5 à 10 μ V) (on parle dans ce cas d'activité corticale désynchronisée). Ces paramètres correspondent à un rythme d'activité électrique particulier du cortex cérébral, appelé rythme bêta (169).

Le tonus musculaire important se traduit, sur un tracé polygraphique (et dans la mesure où l'animal étudié a été muni d'électrodes adéquates) par un électromyogramme de grande amplitude et de fréquence élevée (60 Hz). Les mouvements des yeux, quant à eux, apparaissent (par l'intermédiaire d'électrodes péri-oculaires) sous la forme d'un électro-oculogramme affecté de déflexions variables suivant la direction de l'exploration visuelle.

L'éveil relaxé traduit une légère diminution de l'attention portée au monde extérieur. Les signes comportementaux et électroencéphalographiques précédemment décrits sont toujours présents mais certains d'entre eux subissent de légères modifications. En particulier:

- les mouvements des yeux se font plus rares et peuvent même disparaître complètement.

- la pupille se resserre légèrement et la membrane nictitante se relâche très faiblement.

- l'électroencéphalogramme montre un rythme légèrement plus ample et plus régulier (mais d'une amplitude toujours inférieure à 50 μ V).

Le tonus musculaire est toujours important et n'est la cause d'aucune variation sensible du tracé électromyographique.

Cet état d'éveil relaxé réalise la transition entre l'éveil attentif et les premiers stades de l'endormissement.

b) Les états de sommeil

On distingue actuellement deux états très différents au cours du sommeil:

- le sommeil lent (caractérisé par une activité corticale lente) qui fut longtemps le seul à être connu.

- le sommeil "rapide" ou sommeil paradoxal (caractérisé par une activité corticale rapide) dont la mise en évidence est relativement récente (42, 173).

Envisageons plus précisément ces deux états.

Le sommeil lent est subdivisé en quatre stades chez l'homme (81, 84) Chez le chat, les critères électroencéphalographiques et comportementaux ne permettent que la distinction de deux stades principaux: le stade I ou sommeil léger ou somnolence et le stade II ou sommeil lent proprement dit (81).

- Le stade I s'accompagne de modifications comportementales et électroencéphalogra

phiques importantes. L'animal adopte une posture en sphinx ou se roule en boule (en particulier si la température ambiante est basse). Les yeux se ferment progressivement, la pupille est en myosis, la membrane nictitante se relâche partiellement (173).

Le tonus musculaire diminue mais ne s'annule pas. En effet l'animal conserve un port de tête normal donc une certaine tonicité posturale. Les mouvements oculaires ont totalement disparu.

A ce stade de "repos" ou de sommeil léger, il est possible d'observer sur l'électroencéphalogramme un ralentissement de l'activité électrique corticale: celle-ci est alors caractérisée par des grandes ondes synchronisées, d'une amplitude croissant et décroissant dans le temps qui leur donne un aspect caractéristique en "fuseaux" (spindle). Ces ondes sinusoïdales régulières ont une fréquence de 8 à 16 Hz et une amplitude de 30 à 50 μV . Les "fuseaux" qu'elles dessinent sont parfois séparés par des intervalles plus ou moins importants d'ondes corticales d'amplitude inférieure. Toutes ces particularités électroencéphalographiques correspondent à un rythme électrique cortical particulier appelé rythme alpha (168).

Cet état de sommeil léger peut être suivi en cas de stimulation auditive, visuelle ou encore nociceptive, d'une réaction d'éveil. Cependant si aucun stimulus ne vient troubler la quiétude de l'animal, celui-ci va entrer progressivement (en une dizaine de minutes) dans un stade de sommeil plus profond.

- Le stade II ou sommeil lent proprement dit se caractérise par une diminution notable du niveau de vigilance. Le myosis, précédemment décrit, s'intensifie (l'oeil ne pré-

sente plus qu'une mince fente pupillaire). La membrane nictitante se relâche d'une façon très importante (ce qui traduit une diminution du tonus sympathique).

Le tonus musculaire est conservé ou légèrement affaibli par rapport au niveau précédent. Il n'y a toujours pas de mouvements oculaires. La respiration est lente et régulière, et la fréquence cardiaque est légèrement ralentie.

Ces signes comportementaux s'accompagnent d'un remplacement progressif sur le tracé électroencéphalographique des "fuseaux" par des ondes d'amplitude plus élevée et de fréquence plus basse, qualifiées d'ondes "lentes" (voir fig. 1). Chez l'adulte, leur fréquence varie de 1,5 à 4 Hz, et leur amplitude de 100 à 200 μ V. Elles correspondent à un rythme d'activité électrique corticale appelé rythme delta. Ces ondes caractéristiques ont une fréquence d'autant plus basse que l'animal est jeune (73).

Au cours des phases successives du sommeil lent (donc au fur et à mesure que, sur l'électroencéphalogramme, les "fuseaux" s'estompent au profit d'ondes lentes d'amplitude de plus en plus grande et de fréquence de plus en plus faible) le seuil d'éveil s'élève progressivement: en d'autres termes, la stimulation à laquelle il faut soumettre l'animal pour le réveiller doit être de plus en plus importante. Donc le sommeil apparaît ainsi de plus en plus profond.

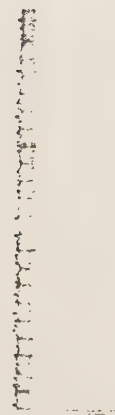
Dans les conditions normales, le stade II du sommeil lent peut être suivi d'une réaction d'éveil, spontanée ou provoquée. Il peut être suivi également d'un retour au stade I, ou au contraire, de l'entrée dans une phase de sommeil plus profond.

A

EMG



B



CFOD



CFOG



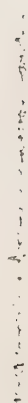
EOG



CGLD



C



50 μ V L.
2s

FIGURE 1: Tracés polygraphiques chez le chat lors de la veille (A), du sommeil "lent" (B) et du sommeil paradoxal (C) (Tracés aimablement fournis par J. P. Sastre).

EMG = électromyogramme des muscles de la nuque

CFOD = cortex fronto occipital droit

CFOG = cortex fronto occipital gauche

EOG = électro oculogramme (mouvements des globes oculaires)

CGLD = corps géniculé latéral droit

Le sommeil rapide (ou paradoxal) survient, dans les conditions normales, toujours après une période plus ou moins longue de sommeil lent (stade II). Contrairement aux stades précédents, il s'instaure de façon brutale (en une ou deux secondes).

D'un point de vue comportemental il est caractérisé essentiellement par une disparition complète du tonus musculaire: l'animal devient atonique et adopte une position de relaxation totale (un environnement permettant ce relâchement semble donc indispensable à l'apparition du sommeil paradoxal). La tête, en particulier, s'incline en avant si elle était auparavant maintenue droite.

Contrairement à l'état de sommeil précédemment décrit, de nombreux mouvements oculaires sont observables (60 à 70 par minute), verticaux ou horizontaux, ils apparaissent isolés ou au contraire groupés en "bouffées" de 5 à 50 mouvements successifs sans "pause" (70); ils sont fréquemment beaucoup plus rapides que les mouvements volontaires des yeux les plus rapides (on parle souvent, pour décrire cette phase, de Rapid Eye Movement Sleep (REMS) ou encore sommeil avec mouvements rapides des yeux).

Comme dans le stade II du sommeil lent, la membrane nictitante est relâchée et recouvre une grande partie du globe oculaire; les pupilles sont en myosis serré. Cependant, sur tout pendant les salves de mouvements oculaires, il est possible d'observer pendant une seconde ou moins, une mydriase subite accompagnée d'une rétraction soudaine de la membrane nictitante.

Malgré l'inhibition totale du tonus musculaire, d'autres mouvements phasiques périphériques sont observables; en particulier

des mouvements très rapides des vibrisses, des extrémités des pattes et des doigts, de la langue, plus rarement de la queue (84). De façon moins fréquente de brèves secousses peuvent affecter les mâchoires (173) et les masses musculaires dorsales.

La respiration subit également des variations considérables pendant ces phases de sommeil paradoxal: elle devient irrégulière et peut être entrecoupée de phases d'apnée. Le rythme cardiaque est soumis également à des fluctuations (brady et tachycardie) accompagnées d'une instabilité de la pression artérielle (avec tendance à l'hypotension, entrecoupée de poussées hypertensives).

Sur le tracé électroencéphalographique, les ondes lentes caractéristiques du stade II du sommeil lent sont brutalement remplacées par des ondes de fréquence élevée (20 à 30 Hz) et de faible amplitude (5 à 20 μ V) comparables en tous points à celles observées lors de l'éveil attentif (voir fig. 1). C'est cette apparente "dissociation" entre une activité corticale désynchronisée de type "éveil" et cette atonie posturale généralisée (évoquant le "repos") qui a conduit certains auteurs à qualifier de "paradoxale" cette phase du sommeil (Jouvet).

Elle est caractérisée par une coupure quasiment totale de l'animal vis à vis du milieu qui l'entoure: en effet, celui-ci voit son seuil d'éveil s'élever très fortement par rapport à celui du sommeil lent (jusqu'à 300 fois).

Le sommeil avec mouvements rapides des yeux apparaît donc comme un état de sommeil très profond, caractérisé par des signes phasiques (épisodiques) représentés par les mouvements rapides des yeux, des vibrisses, etc. et

des signes toniques (persistants) représentés par l'activation corticale et l'abolition du tonus musculaire. Il survient toujours après une phase de sommeil lent (stade II) plus ou moins longue.

Chaque période de sommeil paradoxal dure en moyenne 6 à 7 minutes (mais peut se prolonger jusqu'à 30 minutes) et se produit environ toutes les 25 minutes. Il occupe environ 23 % du temps de sommeil total (ce qui correspond à peu près à 180 - 200 minutes de sommeil paradoxal par jour), le 77 % restant étant consacré au sommeil lent.

Le chat domestique occupe environ 60 % de son temps à dormir, les 40 % restant représentant l'état d'éveil (38). La prépondérance du sommeil chez cette espèce semble pouvoir être expliquée en partie par la domestication. En effet, n'ayant plus, comme ses cousins sauvages, à consacrer de longs moments à la recherche de nourriture, et étant protégé de toute agression prédatrice ou climatique, le chat domestique dispose d'un confort et d'un temps "libre" considérables qui lui permettent d'être le grand dormeur que nous connaissons.

2 Le chien

Les états de veille et de sommeil du chien sont très proches de ceux du chat aussi bien du point de vue électroencéphalographique que comportemental. Aussi nous nous limiterons ici, à l'étude des légères différences existant entre les deux espèces. Ces différences s'observent principalement dans la répartition relative des différentes phases entre elles ainsi que dans l'expression de certains phénomènes du sommeil lent et du sommeil paradoxal.

a) Particularités du cycle veille-sommeil chez le chien (119,175)

Comme le chat, le chien présente les 5 états précédemment envisagés: éveil attentif et relaxé, sommeils léger, lent et paradoxal.

Chez des animaux de taille moyenne (Pointer) la durée d'une période de sommeil paradoxal est en général de 6 minutes et se produit environ toutes les 20 minutes. Le sommeil rapide occupe environ 36 % du temps de sommeil total (ce qui correspond environ à 180 minutes de sommeil paradoxal par 24 heures) auxquels correspondent donc 64 % de sommeil lent.

Le chien consacre 65 % de son temps à l'éveil et 35 % au sommeil. Sur 24 heures, l'éveil attentif représente 44 % du temps, l'éveil relâché 21 %, le sommeil lent 23 % et le sommeil paradoxal 12 %. La période la plus favorable à l'endormissement est située entre 13 hs. et 05 hs du matin; cependant la majeure partie du sommeil a lieu entre 21 hs. et 04 hs. du matin pendant la nuit.

Donc, au total, le chien semble avoir des besoins de sommeil inférieurs à ceux du chat ou semble capable de les satisfaire plus rapidement que ce dernier. Cependant on peut noter que le temps consacré au sommeil paradoxal est sensiblement le même dans les deux espèces.

b) Le sommeil lent

Il est caractérisé par une forte diminution du rythme cardiaque qui peut atteindre 50 % du rythme initial (jusqu'à 20 % chez l'homme). Ceci traduit la prépondérance du système parasympathique pendant le sommeil lent

chez ces espèces. L'augmentation du tonus vagal provoque également pendant cette phase du sommeil une augmentation de l'arythmie respiratoire. Toutain signale que celle-ci peut aboutir à l'apparition d'extrasystoles, pouvant même se produire de façon systématique à l'expiration chez certains sujets (202).

c) Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal chez le chien comme chez le chat, s'accompagne de signes toniques (désynchronisation corticale, atonie musculaire) et de signes phasiques. Cependant l'expression de ces derniers présente quelques particularités intéressantes: à côté des mouvements rapides des yeux et des oreilles décrits chez le chat, le chien peut, pendant la phase paradoxale du sommeil, présenter des mouvements globaux des 4 pattes (84) -pouvant aller jusqu'au pédalage (173)- ainsi que des relèvements irréguliers de la truffe (173) et peut parfois gémir ou aboyer (119).

Une autre particularité de l'espèce concerne la grande variabilité de la fréquence cardiaque pendant les phases de sommeil rapide. En effet il n'est alors pas rare d'observer des accès tachycardiques qui contrastent grandement avec la bradycardie importante qui existe pendant le sommeil lent.

B Les états de veille et de sommeil chez le porc

Des travaux relativement récents (173,185 199) ont mis en évidence l'existence, chez les porcins d'états de veille et de sommeil semblables à ceux décrits chez les carnivores domestiques. Cependant, comme pour le chien, il convient de mentionner ici quelques particuli-

tés spécifiques des porcins.

a) Particularités du cycle veille-sommeil

L'éveil chez les suidés est caractérisé par des ondes corticales rapides (plus de 30 Hz) et de faible amplitude (10 à 30 μ V). L'en dormissement (ou sommeil léger ou stade I du sommeil lent) s'accompagne d'une activité électrique corticale de basse fréquence (7 à 10 Hz) et de haut voltage (80 μ V) (fuseaux) à laquelle fait suite le plus souvent des ondes lentes (2 à 3 Hz) et de haut voltage (100 μ V à 200 μ V) caractéristiques du sommeil lent proprement dit (ou sommeil profond ou stade II du sommeil lent). Celui-ci peut être suivi de phases de sommeil paradoxal (ondes de 15 à 20 Hz et de 10 μ V) qui durent en moyenne 3 à 4 minutes.

Au total, le sommeil paradoxal représente environ 20 % de la durée totale du sommeil. Sur une journée, le porc consacre environ 45 % de son temps à l'éveil, 47 % au sommeil lent (stade I + stade II) et environ 8 % au sommeil paradoxal (soit un total de 55 % de sommeil pour 24 heures).

Cependant il faut noter que ces chiffres ont été obtenus chez des animaux jeunes (3 à 4 mois) placés dans des conditions particulières: cages de digestibilité, repas à heures fixes et pendant un temps limité, etc. (185). Il est probable que les pourcentages des états de veille et de sommeil que l'on pourrait observer chez des porcs adultes en liberté ou placés dans d'autres conditions d'élevage puissent être sensiblement différents de ceux cités plus haut.

b) Le sommeil paradoxal

Pendant la phase de désynchronisation corticale et d'atonie musculaire totale, le porc extériorise des signes phasiques périphériques relativement nombreux: les mouvements rapides des yeux et des oreilles identiques à ceux décrits chez les petits carnivores sont accompagnés fréquemment de mouvements de la queue, des mâchoires, du groin, de bruits de succion et de clonies de la face et des extrémités. Une irrégularité respiratoire et cardiaque accompagne le plus souvent ces phénomènes (173, 185).

C Les états de veille et de sommeil chez les Equidés

Ils présentent de nombreux points communs avec ceux des espèces précédemment étudiées. Cependant l'organisation des cycles de sommeil et les manifestations somato-végétatives qui les accompagnent présentent quelques particularités.

a) Particularités du cycle veille-sommeil

Elles ont été étudiées chez l'âne (173, 176, 177, 180, 199) et le cheval (179, 180, 187). Chez l'âne, l'éveil est caractérisé sur l'électroencéphalogramme par des ondes rapides (25 à 35 Hz) et de faible amplitude (10 à 30 μ V).

Ruckebusch décrit chez cet animal, un état de repos (qui évoque du point de vue comportemental l'état d'éveil relaxé défini plus haut) accompagné de la production d'ondes d'une fréquence de 3 à 6 Hz et d'une amplitude de 30 à 70 μ V (173, 176). L'endormissement s'accompagne comme chez les espèces précédemment envisagées de l'apparition d'une activité cor-

ticale lente représentée d'abord par des fuseaux (9 à 14 Hz et 40 à 150 μ V) puis par des ondes lentes (2 à 4 Hz et 100 à 150 μ V). Ces ondes lentes peuvent être suivies par l'apparition d'un tracé microvolté (10 à 50 μ V) et rapide (12 à 35 Hz) évoquant le sommeil paradoxal.

Chez le cheval, l'état de veille se caractérise par des ondes rapides (20 à 30 Hz) de faible amplitude (50 μ V). Le repos psychosensoriel (équivalent de l'éveil relaxé ?) se traduit par "un tracé relativement plat". Celui-ci peut être suivi d'un rythme en fuseaux d'une fréquence de 10 à 12 Hz et d'une amplitude de 50 à 100 μ V traduisant la somnolence (équivalente du sommeil léger). Le sommeil lent, quant à lui, s'accompagne sur le tracé électroencéphalographique d'ondes lentes de 2 à 4 Hz et de forte amplitude (100 μ V).

Les phases de sommeil paradoxal sont illustrées par un tracé rapide (20 à 30 Hz) et microvolté classique. Elles se produisent 8 à 12 fois par nuit (entre 20 h et 8 h du matin) et durent en moyenne 4 à 5 minutes (des phases de 2 à 13 minutes ont été observées). Il faut noter que ces chiffres ont été obtenus chez des sujets maintenus en stalles, habitués à leur milieu depuis 5 mois, et recevant une alimentation ad libitum. Au total le sommeil paradoxal occupe de 4 à 10 % de la période nocturne (entre 20 h et 8 h du matin).

b) Manifestations somato-végétatives des états de sommeil

Les équidés et plus particulièrement le cheval présentent de nombreuses particularités comportementales pendant le sommeil.

Le sommeil lent es possible en position

debout aussi bien chez le cheval (187) que chez l'âne (176). Cette possibilité de perte de vigilance en position debout semble facilitée par le blocage de l'articulation du grasset particulière à ces animaux. Cependant pour des animaux habitués à leur milieu et non "soumis à des impératifs de sécurité" (Ruckebusch), les phases de sommeil à ondes lentes surviennent rarement en position debout (176,187).

Chez le cheval le sommeil lent s'accompagne d'une respiration régulière, ample et souvent bruyante à l'expiration (180). Des pauses expiratoires de 10 à 12 secondes peuvent être observées de temps à autre. La fréquence cardiaque est en général régulière et légèrement ralentie (de 5 à 6 %) pendant cette phase (187). Cette bradycardie semble liée à l'importance du tonus vagal puisqu'on la retrouve chez les espèces à tonus cardio-modérateur important (chien, homme, cheval) alors qu'elle est très faible ou absente chez des espèces telles que le mouton ou la vache (179). Selon Toutain, l'action cardio-modératrice peut, chez le cheval, aboutir pendant le sommeil lent au développement de blocs auriculo-ventriculaires du 1er et du 2e degrés (avec sur l'EKG allongement du segment PR et présence d'ondes P non suivies de complexes QRS). Pour cet auteur, ces phénomènes traduiraient la prépondérance du système nerveux parasympathique sur l'ensemble des fonctions de l'organisme pendant le sommeil lent.

D'un point de vue comportemental, l'approfondissement du sommeil s'accompagne chez le cheval d'une diminution du tonus musculaire aboutissant à un appui de la tête sur le bord de la mangeoire ou sur le sol (180). L'occlusion palpébrale partielle est la règle lorsque le sujet est couché.

Chez l'âne ces phénomènes peuvent se

produire chez le sujet debout; les oreilles et la tête chutent alors progressivement; chez le sujet couché, l'appui de la tête sur le sol survient rapidement et la chute progressive des oreilles semble être un bon indice de la baisse du niveau de vigilance de l'animal (176).

Le début du sommeil paradoxal est marqué par un laisser aller en décubitus latéral complet. Il s'accompagne de manifestations somatovégétatives particulièrement spectaculaires chez le cheval. En effet, dès le début de l'activation corticale il est possible d'observer:

- des modifications de la respiration qui devient superficielle et rapide (187)
- des modifications du rythme cardiaque. Celui-ci est caractérisé par des épisodes tachycardiques (pouvant dépasser les 100 pulsations par minute) qui alternent avec des épisodes bradycardiques . Ces phénomènes végétatifs se produisent même lorsque l'animal est totalement immobile.
- des manifestations motrices nombreuses et variées:
 - . mouvements rapides et complexes des yeux
 - . fermetures et ouvertures spastiques des paupières survenant en salves
 - . mouvements des oreilles
 - . mouvements des lèvres, de la mandibule et de la houppe mentonnière "donnant l'impression que l'animal mordille quelque objet imaginaire" (180).
 - . des clonies de pratiquement tous les muscles de la face
 - . des fasciculations des peauciers sur l'ensemble du corps ("comme si le su jet voulait se débarrasser de mou-ches") (180).
 - . et parfois des mouvements presque or

donnés évoquant la ruade (extension du membre postérieur superficiel) ou le saut (encapuchonnement, flexion et regroupement des antérieurs).

Des hennissements de durée variable peuvent également accompagner cette riche symptomatologie qui occupe 20 à 25 % de la durée de chaque phase de sommeil paradoxal (179).

En général celles-ci se terminent par le brusque réveil du sujet, qui l'air hébété entre rapidement dans une phase de somnolence pendant laquelle on peut observer l'érection de la verge chez l'étalon et parfois des mouvements de mâchonnement à vide (187).

Chez l'âne, le tableau moteur accompagnant le sommeil paradoxal semble beaucoup plus frustré. Le décubitus latéral complet est de règle. Les oreilles sont basses, la lèvre inférieure est relâchée (atonie musculaire). L'occlusion palpébrale est plus ou moins complète (173).

D Les états de veille et de sommeil chez les ruminants

On a longtemps pensé que les ruminants ne dormaient pas comme les autres animaux et que leur perte de vigilance se limitait au stade de la somnolence.

En effet, en 1955, plusieurs travaux (2) consacrés à l'étude de leurs états de vigilance, ne parvenaient à mettre en évidence, chez ces animaux, que des phases de relaxation maximale. Plusieurs arguments étaient alors avancés pour expliquer l'apparente incapacité de ces animaux à entrer dans des phases de sommeil profond:

- tout d'abord le décubitus sterno abdominal, seul compatible avec un fonctionnement correct du reticulorumen, semblait interdire tout relâchement musculaire important

- d'autre part on pensait que le fonctionnement des préestomacs empêchait l'apparition du sommeil typique.

Quelques années plus tard, l'introduction de l'électroencéphalographie dans l'étude des états de veille et de sommeil de la chèvre (10,183) permettait d'affirmer l'existence chez cet animal de phases de somnolence associées à l'apparition sur l'EEG d'une activité électrique synchronisée similaire à celle enregistrée chez d'autres espèces pendant le sommeil profond.

Cependant, les signes comportementaux observés (yeux ouverts, station debout) ne permettaient alors pas d'assimiler cette somnolence à un état de sommeil intense.

Malgré des travaux ultérieurs infirmant l'existence d'une perte légère de vigilance chez les Ruminants la présence de phases de sommeil profond fut rapidement démontrée et confirmée chez la chèvre en 1962 (171,172) et en 1966 (108), chez la brebis (74,174), puis quelques années plus tard, chez la vache (186).

Les états de veille et de sommeil chez les ruminants présentent, du fait de certains caractères physiologiques de ces animaux, de nombreuses particularités.

a) Particularités du cycle veille-sommeil

- Chez la chèvre

L'éveil est caractérisé par un tracé rapide (10 - 30 HZ) et microvolté (20 à 50 μ V).

L'endormissement (qu'on peut faire correspondre au stade I de sommeil lent) est accompagné par l'apparition de fuseaux de fréquence moyenne (8 - 10 Hz) et de grande amplitude ($50\mu V$) (173, 183). Ces fuseaux sont progressivement remplacés lors du passage au sommeil lent, par des ondes lentes (2 - 6 Hz) et de grande amplitude ($100 \text{ à } 150\mu V$) (173, 183) et même supérieure à $200\mu V$.

Le tracé caractéristique du sommeil paradoxal est rapide, microvolté et contemporain d'une atonie musculaire totale. Il survient quatre à cinq fois par nycthémère; chaque phase dure de 5 à 10 minutes (171) (5,5 minutes $\pm 0,4$ en moyenne selon Klemm) (108). Son observation ne semble possible qu'après une période d'habituation de l'animal à son milieu d'au moins un mois (171).

- Chez la brebis

Le tracé cortical d'éveil est caractérisé par une activité rapide (20 - 30 Hz) et de bas voltage (inférieure à $40\mu V$). Le stade I du sommeil lent ou endormissement se traduit par des fuseaux relativement lents (7 à 10 Hz) et amples ($100\mu V$) (10, 74) qui sont remplacés, lors du passage en stade II du sommeil lent par des grandes ondes lentes (2 à 5 Hz dépassant souvent $200\mu V$) (116).

Le sommeil paradoxal donne naissance à une activité EEG semblable à celle de l'éveil. Il survient essentiellement la nuit, surtout entre 24 h et 6 h 30 (116), en 5 à 6 périodes de 5 à 10 minutes. Il n'excède guère chez l'adulte 5 à 6 % du sommeil total (SL + SP) (174) (2,5 % du temps total d'enregistrement) (74). La rumination ne survient jamais pendant cette phase du sommeil. Par contre, elle est fréquente pendant le sommeil lent et la somnolence.

Comme cela a été démontré pour de nom-

breuses espèces de mammifères (188), le temps consacré au sommeil paradoxal varie beaucoup en fonction de l'âge de l'animal.

Ainsi on a pu montrer que le sommeil occupait 25 à 90 % du temps total d'enregistrement chez le fœtus du mouton (dont la moitié est représentée par du sommeil paradoxal) (190) et que la naissance s'accompagnait d'une réduction spectaculaire de ces pourcentages (le sommeil n'occupant plus alors que 50 à 60 % du temps d'enregistrement).

Lors du sevrage et de la mise en place de la rumination ces pourcentages de sommeil et en particulier de sommeil paradoxal, subissent à nouveau une diminution importante. En effet, pour Ruckelshausch (174) le SP qui représente environ 15 % du sommeil comportemental à l'âge de 8 jours, n'atteint plus à l'âge d'un mois que 3 à 5 % du sommeil comportemental. Cette baisse sensible semble due, selon cet auteur, à une diminution de plus de 50 % du nombre et de la durée moyenne des phases de sommeil paradoxal.

Pour D. Jouvét et collaborateurs, le sommeil paradoxal occupe en moyenne 10 % du temps d'enregistrement avant le sevrage alors qu'après (à la fin du 2^e mois) il ne représente plus que 2,5 %. Pour ces auteurs, la durée moyenne des phases de SP demeure inchangée après le sevrage; par contre leur fréquence diminue de façon importante.

Cette diminution importante du pourcentage des phases de SP lors de l'installation de la rumination semble liée au temps important consacré à l'ingestion et à la mastication d'aliments, caractéristique de ce type de digestion. En effet, pour assurer la production de leur énergie d'entretien, ces animaux se voient obligés de consacrer 6 à 8 heures par jour à la prise alimentaire et 6 à 8

heures par jour à la rumination (pour des ali
ments grossiers). De plus, l'éructation
relativement fréquente et la sécrétion sali-
vaire importante s'accomodent assez mal d'é-
tats de sommeil profond. (Il n'a d'ailleurs ja
mais été possible de les observer pendant le
sommeil paradoxal) (173, 180).

Dans ces conditions on peut penser que
le temps relativement faible imparti au som-
meil (et en particulier au sommeil paradoxal)
chez les ruminants polygastriques, soit la
conséquence du mode de digestion particulier
de ces animaux.

On peut également penser qu'une modifi
cation de l'état physique des aliments (qui
s'accompagne normalement de variations des
temps de prise alimentaire et de rumination)
puisse influencer la proportion relative des
états de veille et de sommeil (sachant que la
prise alimentaire s'accompagne toujours d'un
tracé EEG d'éveil et le comportement méryci-
que fréquemment d'un tracé de sommeil lent,
stades I ou II) (184).

Ainsi chez les ovins, Ruckebusch et
Marquet (184) observent pendant les 15 pre-
miers jours qui suivent un changement de ré-
gime alimentaire, des modifications dans la
proportion des différents états de veille et
de sommeil. Cependant, après ces 15 jours
d'adaptation ces auteurs signalent le retour
d'un niveau de vigilance sensiblement identi-
que quelque soit la structure physique de
l'aliment.

De la même façon, Bell et Itabisashi
(10) remarquent, chez la brebis, que les
pourcentages de somnolence et de sommeil lent
restent constants même lors de variations im
portantes de la durée de rumination (maximale
avec du foin long et faible avec du foin con-

condensé).

Ces résultats tendent donc à prouver la relative indépendance, chez les petits ruminants, des durées globales des différentes phases du sommeil vis à vis des phénomènes de rumination et de prise alimentaire. Nous verrons plus loin que ces résultats ne sont pas totalement extrapolables aux grands ruminants et en particulier aux Bovins.

- Chez la vache (186)

L'éveil attentif se caractérise par des ondes de forte amplitude ($25 \mu V$) et d'un rythme relativement faible (9 à 11 Hz) par rapport à ceux observés chez les autres espèces. Un stade d'éveil relaxé (ou "repos psychosensoriel" selon Ruckebusch) peut être révélé en particulier par l'apparition d'ondes plus lentes (4 à 5 Hz) d'une amplitude de 40 à $80 \mu V$.

L'endormissement (stade I du sommeil lent) survient progressivement et s'illustre par l'apparition d'un mélange de fuseaux et d'ondes de 50 à $100 \mu V$ de plus en plus lentes (3 à 4 Hz). Le passage en état de sommeil lent se traduit par la disparition des fuseaux et la persistance exclusive d'ondes lentes (50 à $100 \mu V$ et 3 à 4 Hz).

La phase paradoxale du sommeil se produit toujours après une phase plus ou moins longue de sommeil lent et montre un tracé désynchronisé classique de type éveil, concomitant d'une atonie musculaire complète. Il se produit essentiellement la nuit (entre 20 h et 8 h du matin) sous la forme de 8 à 10 phases d'environ 3 minutes chacune (179) (entre 2 et 8 minutes) (189). Il occupe au total environ 2 à 3 % du nyctémère et représente 17,4 % du sommeil total (SL + SP).

Somnolence et sommeil lent s'observent surtout la nuit (mais pas exclusivement). Ils représentent respectivement 30 % et 15 à 20 % du nycthémère. Comme chez les petits ruminants la rumination s'observe en état d'éveil, de somnolence ou de sommeil lent, mais jamais pendant les phases de sommeil paradoxal.

Comme cela a été démontré chez de nombreux mamifères, l'âge joue un grand rôle dans la proportion relative des différents états de sommeil. Ainsi chez le fœtus de la vache, pendant les 3 dernières semaines qui précèdent la naissance, le sommeil occupe 85 à 90 % du temps total d'enregistrement (avec un rapport sommeil lent/sommeil paradoxal voisin de 1).

A la naissance, le pourcentage d'éveil s'accroît de façon spectaculaire (stimulations de l'environnement) tandis que les états de sommeil décroissent de façon importante en particulier le sommeil paradoxal qui ne représente plus à une semaine que 15,3 % du nycthémère (40,6 % une semaine avant la naissance)(188). Ces données sont illustrées par le rapport veille-sommeil dont la valeur est multipliée par 10 lors de la naissance.

Comme chez les petits ruminants, le sévrage est la période pendant laquelle s'amorce une nouvelle décroissance des pourcentages de sommeil paradoxal, qui vont progressivement tendre vers les valeurs signalées chez l'adulte.

Enfin chez les bovins, la proportion respective des différents stades de sommeil ne semble pas indépendante du temps de rumination, contrairement à ce qu'on observe chez la brebis (10). En effet chez la vache, Ruckebusch observe, lors de la distribution de foin condensé, une augmentation du pourcen

tage de sommeil à ondes lentes au détriment de la somnolence (ce qui fait qu'au total la durée globale des stades de sommeil reste relativement constante quelque soit le temps consacré à la rumination). Les phénomènes inverses sont observés lors de la distribution de foin long. Pour cet auteur tout se passe comme si "la rumination ... facilitait le maintien de la vigilance au stade de la somnolence".

b) Manifestations somato-végétatives
des états de sommeil

- Chez les petits ruminants

Le sommeil lent est possible lorsque l'animal est debout ou en décubitus sterno-abdominal (avec ou sans appui de la tête) (173). La survenue progressive du stade I puis du stade II du sommeil lent est relativement fréquente pendant les périodes de rumination (sommeil lent et rumination ne sont donc pas incompatibles) (183).

Pendant ces périodes les yeux peuvent être ouverts, mi-clos ou totalement fermés (lorsque le sujet est en decubitus sterno-abdominal). Les mouvements des yeux sont le plus souvent absents. L'animal ne semble prêter aucune attention au monde extérieur (même si les yeux sont ouverts).

Le tonus musculaire est en général conservé ou légèrement diminué lorsque l'animal est couché. Ceci est illustré en particulier par une chute progressive de la tête et des oreilles. Le sommeil lent s'accompagne d'un ralentissement de la respiration assez net par rapport à l'éveil (74,108). Il en est de même pour le rythme cardiaque qui présente une légère diminution (0 à 5 % selon Toutain) mais celle-ci est sans commune mesure avec les

phénomènes décrits chez les carnivores ou les équidés (espèces à tonus vagal important).

La motricité gastrique et en particulier le rythme des contractions du réticulorumen (cycle primaire) sont ralentis de façon notable pendant les phases de synchronisation corticale. Par exemple chez le mouton l'intervale séparant deux contractions réticulaires passe alors de 55 - 60 secondes à 75 - 90 secondes (173,178). De plus, la baisse de l'état de vigilance s'accompagne également d'une diminution de la force, de la durée et du nombre des contractions secondaires du réticulorumen (éructations). Cependant ces contractions sont toujours présentes et peuvent de temps en temps aboutir par le biais de l'éructation à une désynchronisation passagère du tracé cortical de sommeil lent (il en est de même parfois pour les déglutitions salivaires). (173).

Le sommeil paradoxal survient toujours après une phase plus ou moins longue de sommeil lent typique, alors que l'animal est couché. Son début est marqué par l'abaissement de la tête sur le sol (relâchement musculaire complet) (74). L'adoption d'un décubitus sterno-abdominal avec flexion de l'encolure en attitude de "self-auscultation" est la plus fréquemment observée (171,172,180). La présence de la masse volumineuse des pré-estomacs semble être une entrave sérieuse à l'adoption d'un décubitus latéral.

Le sommeil rapide est caractérisé par des modifications végétatives importantes:

- . le rythme respiratoire est ralenti de façon importante (74)
- . le rythme cardiaque subit également des variations considérables: il montre le plus souvent une arythmie net-

te associée à une tendance à la bradycardie (74, 173).

Cependant, Toutain signale chez la brebis des différences individuelles importantes dans l'expression de ces phénomènes. En effet, certains sujets ne présentent que des variations minimales de la fréquence cardiaque (plus ou moins 10 %) alors que d'autres montrent une bradycardie importante entraînant de larges fluctuations de la pression artérielle.

La relative inhibition de la motricité des pré-estomacs décrite pendant le sommeil lent ne fait que se renforcer pendant le sommeil paradoxal: en effet, le rythme des contractions du reticulorumen diminue de façon importante (173, 186) et les contractions d'éructation disparaissent totalement.

D'un point de vue comportemental le sommeil paradoxal se caractérise chez les petits ruminants par:

- . des mouvements rapides des yeux et des oreilles (74, 108)
- . des mouvements de mâchonnement et des sursauts de la tête (74)
- . pour Klemm (108), il est également possible d'observer chez la chèvre des mouvements phasiques et brefs des muscles de la face et des membres
- . au cours de cette période, les paupières sont généralement fermées mais peuvent être affectées de brefs soubresauts (173).

L'éructation n'a jamais été observée pendant ces périodes (ce qui est à rapprocher de la disparition des contractions secondaires évoquée plus haut). De même, le comportement mérycique semble incompatible avec la baisse importante du niveau de vigilance qui accompagne ces phénomènes.

- Chez la vache

Le sommeil lent survient le plus souvent la nuit, surtout en position couchée mais n'est pas exceptionnel chez le sujet debout. Les deux stades qui le caractérisent peuvent fréquemment survenir pendant les périodes de rumination.

Comme chez les petits ruminants, ce stade s'accompagne de modifications végétatives:

- . en particulier d'un ralentissement de la respiration qui devient lente et profonde (20 mouvements par minute) (186)
- . et d'une tendance à la bradycardie qui reste cependant très modérée (moins de 10 % selon Toutain)

Ceci semble pouvoir être expliqué par la relative faiblesse du tonus vagal chez ces animaux. Il est bon de signaler à ce propos que chez la vache (ainsi que chez le mouton et le porc) le décubitus sterno-abdominal induit une légère bradycardie (5 à 10 %). Donc dans ces conditions, les variations de la fréquence cardiaque pendant le sommeil lent chez les bovins paraissent finalement assez peu spécifiques.

Par contre le ralentissement de la motricité digestive est, quant à lui, tout à fait significatif. Pendant le sommeil lent il y a en effet allongement de la durée des cycles primaires de contraction du reticulorumen et augmentation de la fréquence des contractions secondaires (186).

Enfin d'un point de vue comportemental les yeux sont fréquemment mi-clos (180) et immobiles. L'animal semble totalement indifférent au milieu qui l'entoure. Fréquemment, lors de l'approfondissement du sommeil, un certain degré d'atonie musculaire peut s'installer, aboutissant alors à une chute des oreilles et à l'appui de la tête sur le bord de la mangeoire

(avec éventuellement hypotonie de la lèvre inférieure)(186). De tels signes traduisent souvent l'imminence de l'entrée en sommeil paradoxal.

Le sommeil paradoxal survient toujours chez l'animal couché. Il est caractérisé par:

- . une fermeture complète des paupières
- . un appui total de la tête sur le sol (ou sur la mangeoire)
- . un décubitus sterno-abdominal qui peut être légèrement modifié par extension préalable des membres postérieurs superficiels (186) (pour un animal placé dans un statif à cornadis).

En stalle, lorsque la tête est libre la position de self-auscultation avec appui de la tête sur le sol s'observe très fréquemment (l'animal amenant alors sa tête le long de la paroi abdominale) (180).

D'un point de vue végétatif, le sommeil rapide s'accompagne:

- . d'une respiration ample et lente (10 mouvements par minute) interrompue de temps à autre par des pauses inspiratoires auxquelles font suite des mouvements respiratoires rapides et de faible amplitude (186)
- . d'un rythme cardiaque relativement irrégulier (plus ou moins 10 % selon Toutain); mais cette irrégularité est sans commune mesure avec celles précédemment décrites chez le cheval et le chien. Cependant il semble possible d'expliquer la baisse de pression artérielle (- 10 %) signalée par Ruckebusch (180) lors du SP chez la vache par ces irrégularités du fonctionnement cardiaque.

- . d'une augmentation considérable de la durée des cycles de contraction du reticulorumen (de 80 à 150 %) (189) et de la disparition totale des contractions secondaires (aucune éructation n'est observée pendant cette phase).

Ces phénomènes semblent très caractéristiques et certains auteurs ont proposé la mesure des périodes de sommeil paradoxal survenant au cours du nycthémère par un simple enregistrement de l'activité mécanique du rumen (189).

Enfin les manifestations motrices qui accompagnent ces modifications végétatives chez les bovins semblent plus variées que chez les petits ruminants. Il est en effet possible d'observer:

- . des mouvements rapides des yeux, des paupières (qui laissent voir la sclérotique lorsque les yeux sont réveillés) et des muscles releveurs de la lèvre supérieure (186)
- . des hochements de la tête
- . des mouvements de diduction de la mandibule ainsi que des clonies faciales variées
- . des clonies des oreilles qui sont mobilisées dans différentes directions de l'espace.

Enfin l'extrémité des membres peut être affectée de mouvements brefs qui peuvent s'amplifier et provoquer des secousses du membre tout entier. Au niveau des postérieurs ce phénomène peut d'ailleurs aboutir à un véritable mouvement de "dandinement" (Toutain).

Les phénomènes phasiques ainsi décrits occupent au maximum 10 % d'une phase de SP(179) Comme chez les équidés, Ruckebusch signale

qu'une période d'adaptation de 3 mois est nécessaire à leur observation.

En général la fin d'une phase de SP est caractérisée par un réveil brutal et spectaculaire. L'animal redresse brusquement la tête et reste éveillé pendant une à deux minutes avant que ne réapparaissent les signes du sommeil lent. Ce réveil soudain s'accompagne en général:

- . d'une élévation consécutive et importante de la fréquence cardiaque (de 22 à 28 %) (186)
- . d'une forte accélération ($\times 2$) de la motricité gastrique (179) (qui devient aussi rapide que pendant la prise alimentaire chez un sujet fortement motivé) accompagnée
- . d'une reprise des contractions secondaires du réticulorumen, qui se produisent alors à une fréquence élevée (phénomène de rebond) (186). Ces phénomènes sont objectivés par la reprise des éructations dès la fin de la phase de sommeil rapide.

CHAPITRE II

STRUCTURES ET MEDiateURS RESPONSABLES DES ETATS DE VIGILANCE

A_ Structures et médiateurs responsa- bles de l'éveil

Depuis très longtemps, les états de veille et de sommeil ont été une énigme pour les neurophysiologistes. Dans un premier temps certains d'entre eux ont émis des hypothèses, aussi variées que fantaisistes, qui ne reposaient sur pratiquement aucun fait expérimental, mais qui avaient au moins le mérite de mettre en valeur la fertilité de leur imagination.

Ainsi pour Mosso, le sommeil est la conséquence pure et simple d'une anémie cérébrale. Pour d'autres (Pflüger, Dubois-Reymond), la perte de vigilance est due à la rétention d'acide carbonique ou au manque d'oxygène dans l'encéphale. Certains n'hésitent pas à faire appel à des théories mécaniques: en effet Purkinje pense que le sommeil est dû, lors d'une congestion sanguine "anormale", à une paralysie de compression des voies intracérébrales.

Exner, Duval, défendent quant à eux, une théorie histologique selon laquelle la perte de vigilance est la conséquence de l'abolition de la transmission d'excitations dans le système nerveux qui fait suite à la rétraction des ramifications neuronales (67).

Cependant, des théories faisant intervenir des structures nerveuses plus précises ont été émises dès la fin du XIXème siècle. Ainsi

Mauthner (1890) remarque que lors d'une épidémie d'encéphalite léthargique, des lésions infectieuses de la substance grise périvericulaire et périaqueducale du mésencéphale sont fréquemment associées à une hypersomnie manifeste. Pour lui, ce sommeil anormal est alors dû à une compression des voies nerveuses afférentes, empêchant les influx sensoriels d'atteindre le cerveau (117). Dans les conditions normales, le sommeil est, selon lui, la conséquence de l'apparition lors de la fatigue, d'un oedème physiologique dans la région de l'aqueduc de Sylvius qui provoquerait un phénomène de compression (67).

Von Economo, à la suite de travaux similaires sur l'encéphalite léthargique propose, quant à lui, un centre régulateur de l'éveil et du sommeil localisé "dans le passage du mésencéphale au diencéphale, à l'endroit où l'aqueduc de Sylvius s'ouvre dans le troisième ventricule..." (67).

Malgré leur grande imprécision, ces travaux ont le mérite de localiser de façon grossière des régions qui, comme le démontreront des travaux ultérieurs, jouent un rôle dans l'apparition des états de veille et de sommeil.

1_ Historique

a) Structures responsables de l'éveil

- Expériences de Bremer (1935) (20,22)

Il fut le premier à utiliser l'électroencéphalographie chez le chat (21, 23) et, en pratiquant des sections transversales du névraxe à différents niveaux, il découvrit les faits suivants:

- la transection bulbaire basse (c'est

à-dire la section transversale de la moelle épinière sous la moelle allongée ou bulbe rachidien, réalisant la préparation "encéphale isolé") ne modifie pas chez le chat l'alternance normale des états de veille et de sommeil (22)

. la transection du tronc cérébral "au niveau de l'union du mésencéphale et du pont" (section intercolliculaire réalisant la préparation "cerveau isolé") s'accompagne de l'apparition définitive:

- des critères EEG du sommeil (fuseaux et ondes lentes)

- d'un myosis intense.

Le chat ne semble plus capable de s'éveiller. Activation corticale et mydriase semblent impossibles (20).

Pour cet auteur, la section intercolliculaire empêche les afférences sensitivo-sensorielles acheminées par la Vème et la VIIIème paires crâniennes d'atteindre le cortex cérébral et de provoquer son activation. Selon lui, dans les conditions normales, l'activité désynchronisée du cortex cérébral, témoin de l'état d'éveil, est entretenue par un bombardement permanent d'informations extérieures.

La persistance d'une alternance normale de veille et de sommeil lors d'une transection bulbaire basse (respectant les afférences auditives et sensorielles) conforte Bremer dans sa théorie du "sommeil déafférentation". Pour lui, "le sommeil des mammifères comporte dans son déterminisme immédiat, la déafférentation plus ou moins complète du télencéphale" (La section intercolliculaire réaliserait donc une "déafférentation artificielle" du télencéphale induisant un état de sommeil permanent). De plus, la fermeture des paupières et la recherche d'un environnement calme, visant à réduire les stimulations sensorielles, semblent à cette époque constituer

des arguments en faveur de cette hypothèse.

- Expériences de Moruzzi et Magoun (1949)

Ils s'intéressent à la formation réticulée (qu'on peut définir comme étant tout ce qui fait partie du tronc cérébral, de la moelle à la partie rostrale du mésencéphale (170) et qui n'appartient ni aux voies de conduction motrices et sensitives, ni aux systèmes sensoriels).

Ces auteurs montrent que la stimulation électrique de la formation réticulée mésencéphalique est capable de provoquer l'éveil cortical et comportemental d'un chat préalablement somnolent, endormi ou légèrement anesthésié. Ils observent également que des stimulus sensoriels de tous types sont capables de produire les mêmes effets (141).

Ils conclurent donc que la formation réticulée mésencéphalique est une structure capable de provoquer l'activation corticale et l'éveil comportemental. Il faut noter que, dès 1931, R. Hess avait suspecté, lors d'expériences de stimulation électrique de certaines régions du tronc cérébral, l'existence de centres "...dans le passage du mésencéphale au diencéphale... dont partent les excitations qui favorisent la disposition de l'organisme à l'activité" (67).

A cette époque (1950) on sait que la formation réticulée reçoit des collatérales de nombreuses voies sensitives et sensorielles (124). Il semble alors logique de penser que son activité est fonction du nombre et de l'intensité des messages qu'elle reçoit. Le sommeil apparaît alors comme un phénomène purement passif de mise au repos de la formation réticulée par diminution de la densité des stimulus afférents.

Cependant cette théorie va, à la lumière de travaux ultérieurs, subir quelques modifications.

- Travaux de Lindsley et col. (118)

Ces auteurs montrent:

- . que la section de toutes les voies afférentes du mésencéphale permet chez le chat un éveil comportemental et électrocortical normal

- . qu'au contraire, une lésion (coagulation) de la formation réticulée mésencéphalique entraîne l'apparition d'une activité comportementale et électrocorticale de type somnolence ou sommeil (alors que toutes les afférences sensorielles et somesthésiques du mésencéphale sont conservées).

Ils concluent alors que:

- . l'intégrité de la formation réticulée mésencéphalique est nécessaire à une activité d'éveil

- . les voies qui lui sont afférentes ne sont pas nécessaires à son fonctionnement.

- Travaux de Bonvallet et col. (16)

Cette équipe démontre quelques années plus tard que les cellules réticulaires mésencéphaliques possèdent une activité unitaire automatique.

Donc la FRM semble posséder un "tonus activateur de base" qui peut être renforcé et augmenté par des stimulations du monde extérieur. D'autres travaux montrent, à la même époque, que cette structure particulière peut également être activée par des variations du milieu intérieur telles que

- . l'hypercapnie (36)
- . l'hypertension
- . l'anoxie.

Donc milieux intérieur et extérieur

semblent converger au niveau de la formation réticulée mésencéphalique qui apparaît ainsi comme un système capable d'intégrer des informations d'origine différente en un seul et même message (trains de potentiels d'action) capable d'activer l'écorce cérébrale.

b) Médiateurs responsables de l'éveil

- Travaux de Dell et col.

En 1954, ces auteurs constatent qu'une injection intraveineuse d'adrénaline provoque le réveil d'un chat endormi. Ils concluent alors que cette substance produit une activation corticale par l'intermédiaire de la stimulation de certains inter-neurons réticulaires sensibles à l'adrénaline. Pour eux, dans les conditions naturelles, la décharge surrénalienne qui accompagne une réaction de peur est facilitée par l'action du système réticulaire facilitateur descendant.

L'adrénaline ainsi libérée agit, selon ces auteurs, par une sorte de "feed-back" positif sur les inter-neurons réticulaires sensibles à ce médiateur, ce qui aboutit à une sorte "d'auto-entretien" de la réaction d'éveil. Ils suggèrent également que la "sympathine" (mélange d'adrénaline et de noradrénaline) concentrée dans certaines régions du tronc cérébral peut être libérée in situ par des stimulations réticulaires.

Cependant de nombreuses critiques sont venues infirmer cette théorie. On a pu, en effet, démontrer que c'était l'augmentation de pression artérielle qui suivait l'injection d'adrénaline qui était responsable de la réaction d'éveil observée (donc il semble exister au niveau de la substance réticulée des baro-récepteurs susceptibles de modifier son activité). De plus, on sait également à l'heure actuelle que les neurotransmetteurs

ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique.

2 Données récentes

On a longtemps pensé que la formation réticulée mésencéphalique était la seule structure intervenant dans les phénomènes d'éveil. On s'accordait alors à reconnaître:

- . le système réticulaire activateur ascendant, responsable de l'éveil cortical et comprenant des voies d'activation corticales spécifiques (voie réticulo-corticale directe et voie réticulo-thalamo-corticale)

- . le système réticulaire facilitateur descendant, responsable de l'éveil comportemental, capable d'une action dynamogénique facilitant l'activation des motoneurones médullaires (78,117).

Cependant, dès 1962, plusieurs travaux signalent que la formation réticulée n'est vraisemblablement pas la seule structure responsable de la genèse des états d'éveil électrocortical et comportemental. En effet, il apparaît alors possible d'obtenir chez des chats ayant subi des lésions limitées de certaines régions mésencéphaliques et hypothalamiques postérieures, une dissociation des états d'éveil électrocortical et comportemental (57). A partir de ces données, de nombreux auteurs vont alors s'efforcer d'individualiser les structures et les médiateurs responsables de chacun de ces états.

a) Structures et médiateurs responsables de l'éveil cortical

De grands progrès ont été effectués dans leur connaissance lors de la mise au point de techniques d'histofluorescence spé-

cifiques des monoamines (29, 58, 59). Grâce à ces techniques, on a pu mettre en évidence dans l'ensemble du tronc cérébral du rat (29) puis du chat (166) des populations neuronales catécholaminergiques (appelées groupes A₁ à A₁₂) et indolaminergiques (groupes B₁ à B₉) recoupant plus ou moins les structures décrites par l'histologie et la neuroanatomie classiques.

A partir de ces travaux, l'existence d'un système d'éveil mésencéphalique composé de neurones catécholaminergiques a pu être démontré de façon précise. En effet, dès 1969 (72) grâce au développement de méthodes immunocytochimiques (utilisation d'anticorps, anti-tyrosine hydroxylase et anti-dopamine bêta hydroxylase, dirigés contre les enzymes spécifiques de la synthèse de tel ou tel neurotransmetteur (voir fig. 2) permettant -au sein de populations neuronales catécholaminergiques- de différencier les neurones noradrénergiques, adrénérgiques et dopaminergiques) on peut enfin décrire un système noradrénergique responsable, au moins en partie, de l'activation corticale.

Ainsi, Jouvet et collaborateurs (72) montrent que la destruction, par électrocoagulation des neurones noradrénergiques situés à la jonction ponto-mésencéphalique (partie rostrale du groupe A₆ -c'est-à-dire du locus coeruleus- et groupe A₈) s'accompagne d'une augmentation des phénomènes de synchronisation corticale. Ils observent également une forte corrélation entre la diminution des taux de noradrénaline et la diminution de l'éveil cortical.

A partir de cette époque, de nombreux travaux vont tenter de confirmer ces données de base:

- par l'utilisation de substances toxiques, spécifiques des populations neuronales

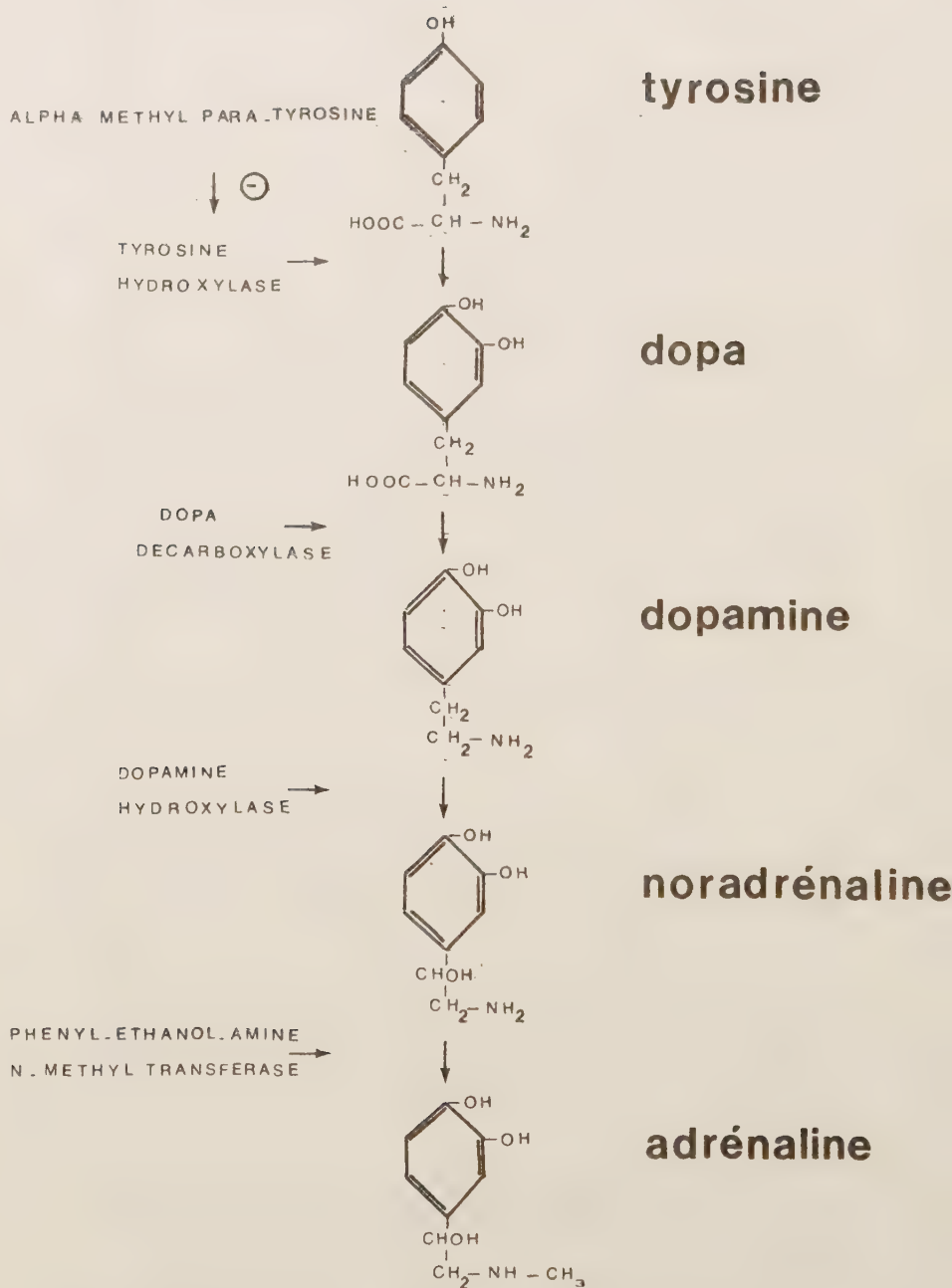


Fig. 2 : Biosynthèse des catécholamines et mode d' action de l' alpha-méthyl-para-tyrosine .

telles que l'acide kaïnique qui détruit sélectivement les corps cellulaires sans léser les fibres axoniques (121) et qui possède en plus la propriété de stimuler les neurones pendant quelques heures avant de les détruire (60,150) ou la 6 hydroxydopamine, spécifique des neurones catécholaminergiques

. par l'utilisation de substances capables d'inhiber spécifiquement les enzymes de synthèse des catécholamines telles que l'alpha méthylparatyrosine qui bloque l'activité de la tyrosine hydroxylase (voir fig. 2). Cette substance, injectée à un chat normal provoque, au bout de quatre heures, une sédation importante qu'on peut apparenter aux phases les plus profondes du sommeil naturel, ainsi qu'une augmentation du temps consacré au sommeil total (104,105). D'autre part cette même substance supprime totalement "l'hyper-éveil" présenté par un chat rendu artificiellement insomniaque par destruction des neurones du système du raphé (79)

. par l'utilisation enfin de substances telles que les amphétamines, capables d'induire une libération accrue de noradrénaline et de dopamine au niveau des terminaisons nerveuses. On a pu ainsi montrer que l'injection de ces substances à forte dose (ex: chlorométhamphétamine, 20 mg/kg) provoquait en 30 à 60 min l'apparition chez le chat d'un état "d'hyper-éveil" (pendant 12 à 16 heures) particulièrement spectaculaire, avec agitation, mydriase, nombreux mouvements oculaires, hypersalivation, etc., et qu'il était possible, par l'administration préalable (au moins 4 heures avant) d'alpha méthylparatyrosine, d'empêcher totalement l'apparition de ces phénomènes(41).

Toutes ces données confirment le rôle important joué par la formation réticulée et les catécholamines lors de l'éveil. Aussi est-il possible de schématiser grossièrement les

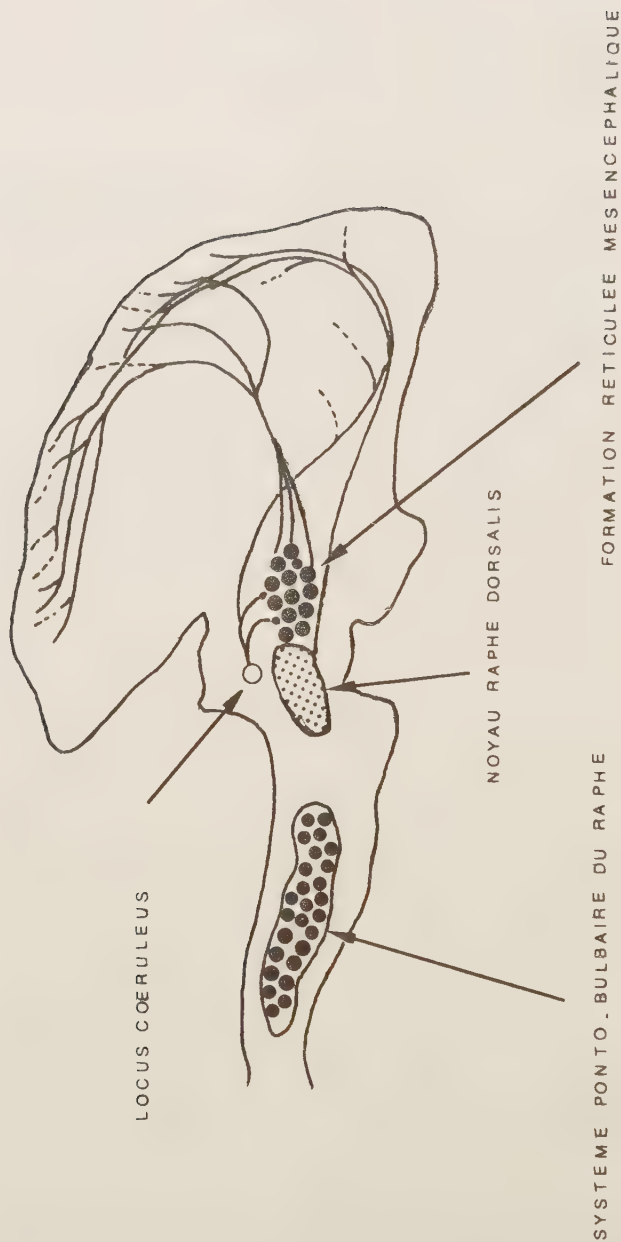


Fig. 3 : Système de l' éveil et du sommeil dans l' encéphale du chat .
 (coupe schématique longitudinale .)
 (d' après JOUVET 1979 .)

structures responsables de l'éveil cortical de la façon suivante:

La formation réticulée mésencéphalique est le système principal d'activation corticale. Les neurones effecteurs appartenant à cette formation:

- . transmettent leur information activatrice à l'écorce cérébrale par l'intermédiaire de neurotransmetteurs variés, en particulier l'acétylcholine (l'injection d'atropine provoque chez le chat l'apparition d'ondes lentes au niveau du cortex; celles-ci peuvent d'ailleurs coexister avec un état d'éveil comportemental typique) (71)

- . sont activés par:

- des fibres noradrénergiques provenant du locus coeruleus (A_6) qui reçoit lui même, par les faisceaux noradrénergiques dorsal et ventral, une innervation provenant des groupes noradrénergiques A_1 et A_2 (voir fig. 3)
- des fibres provenant du noyau du raphé dorsalis (groupe sérotoninergique)

Donc l'activation corticale semble dépendre d'au moins deux grands types de transmetteurs:

- . d'une part les catécholamines qui agissent au niveau présynaptique

- . d'autre part l'acétylcholine qui agit au niveau réticulo-cortical par ses effets muscariniques.

Il semble cependant abusif de limiter le système d'éveil aux seuls structures et médiateurs décrits. En effet on a pu montrer par exemple qu'un chat dont la substance réticulée

avait été préalablement détruite par injection d'acide kainique, était encore capable de développer des réactions d'éveil cortical (bien que celles-ci soient fortement diminuées par rapport aux conditions normales).

Il semble donc que d'autres structures et d'autres neurotransmetteurs (en particulier la sérotonine ainsi que certains peptides)(84) soient impliqués dans la régulation de ces phénomènes.

b) Structures et médiateurs responsables de l'éveil comportemental

L'éveil comportemental peut être dissocié de l'éveil cortical par des lésions de certaines zones du tronc cérébral.

Ainsi Feldman (57) montre en 1962 que des lésions (coagulations) circonscrites de l'hypothalamus postérieur provoquent l'apparition chez l'animal d'un comportement de coma sans aucune possibilité d'éveil comportemental, même lors de stimulations nociceptives, alors qu'une désynchronisation corticale reste toujours possible. Cette observation semble en accord avec les anciens travaux de Ranson et Magoun (1939) et les observations cliniques de Von Economo (1926) (117). La théorie réticulaire de l'éveil comportemental est alors remise en question.

En effet le système réticulé facilitateur descendant apparaît plus comme le relais d'une formation supérieure que comme le centre responsable de l'éveil comportemental (78). Ceci est confirmé quelques années plus tard (1968) par Jones, Bobillier et Jouvet (72) qui montrent que la destruction de certaines zones du tronc cérébral (substantia nigra, groupes A₉ et A₁₀) s'accompagne:

. d'une diminution significative des taux de dopamine (en particulier au niveau des corps striés) chez les animaux étudiés

. de l'apparition d'un comportement comateux d'autant plus intense que les taux de dopamine sont bas.

L'absence de variations significatives dans les pourcentages d'activité lente corticale après de telles lésions indique que les structures détruites sont sans action sur les phénomènes d'activation corticale.

Des travaux plus récents, utilisant en particulier des toxiques spécifiques des neurones catécholaminergiques (6 OHdopamine) ont confirmé ces résultats: un animal traité par de telles substances a un comportement de comas mais reste capable de présenter des réactions d'éveil cortical.

On pense actuellement que les systèmes nigrostriatal et mésolimbique sont, par l'intermédiaire de la dopamine, les principales structures responsables de l'éveil comportemental. La constatation de taux de dopamine largement inférieurs à la normale dans la substantia nigra de sujets atteints de maladie de Parkinson et l'amélioration des troubles par l'administration de L-DOPA, indiquent le rôle important que semblent jouer ces formations dans les mécanismes d'initiation de l'acte moteur (1).

B_ Structures et médiateurs responsables du sommeil

On a longtemps considéré que le sommeil était un phénomène unique caractérisé par des degrés plus ou moins profonds de perte de vigilance (sommeil lent et sommeil paradoxal). Cependant des données phylogéniques

ontogéniques et expérimentales ont rapidement infirmé cette théorie et plaidé en faveur d'une dualité des états de sommeil (77).

En particulier, il a été montré en 1962 (76,94) qu'un chat ayant subi une ablation totale du cerveau en avant du pont (animal "pontique chronique") et maintenu artificiellement en survie, présentait, en alternance avec des phases d'éveil caractérisées par une rigidité musculaire (hypertonie de décérébration) des périodes de sommeil paradoxal en tous points comparables à celles qui surviennent chez l'animal intact. D'autre part, il a été impossible de mettre en évidence chez de tels animaux des critères électroencéphalographiques ou comportementaux de sommeil lent.

Ces faits prouvent donc qu'il est possible de dissocier les états de sommeil lent et de sommeil paradoxal et que les centres responsables de leur apparition ont des localisations différentes dans l'encéphale. C'est pourquoi nous envisagerons successivement et dans des parties distinctes les états de sommeil lent et de sommeil paradoxal.

1 Structures et médiateurs responsables du sommeil lent

a) Historique

- Travaux de Hess (1931)

Cet auteur provoque, par l'excitation électrique de certaines structures diencephaliques (thalamus), l'apparition chez le chat d'un "sommeil artificiel" caractérisé par une "fermeture active des paupières", un "rétrécissement de la pupille" et un abaissement du tonus des muscles de la nuque et des membres (67).

Selon lui, ces résultats apparemment paradoxaux, de stimulations nerveuses induisant un état de sommeil, sont en accord avec les interprétations de Brown-Séquard selon lesquelles "le repos physique et moral amené par le sommeil" doit être considéré "non pas comme l'expression d'une insuffisance cellulaire, à savoir d'une exténuation, mais plutôt comme l'effet d'une inhibition active".

Il conclut alors: "...il faut abandonner toutes les théories d'après lesquelles le repos amené par le sommeil serait un épuisement, c'est-à-dire une conséquence directe de la désassimilation dans l'état de veille". Cependant ces idées, révolutionnaires pour l'époque et qui semblaient en accord avec les observations anatomo-cliniques de Von Economo (1926) (117), sont en contradiction totale avec la théorie, alors classiquement admise par de nombreux auteurs, selon laquelle le sommeil n'est qu'un phénomène passif de mise au repos du système d'éveil.

Cette théorie passive, va dans un premier temps, à la faveur des travaux de Bremer (20, 22), faire du sommeil le résultat d'une déafférentation du télencéphale à la faveur d'une diminution de la densité des messages afférents. C'est la théorie du "sommeil-déafférentation".

Dans un second temps, après la découverte par Magoun et Moruzzi du système réticulé activateur (reticular activating system ou RAS) (124,141), on va expliquer la survenue du sommeil par une diminution passive de l'activité de ce système d'éveil, qu'on pense due à l'installation progressive d'une fatigue neuronale lors de la veille et à la diminution du flux de messages afférents. C'est

la théorie réticulaire du sommeil (117).

A partir de 1958, des travaux importants vont infirmer toutes ces conceptions et vont confirmer la théorie active selon laquelle il existe dans le tronc cérébral inférieur des structures capables d'induire le sommeil et la synchronisation corticale (78).

- Travaux de Moruzzi et coll. (1958)

Ils réalisent chez le chat une section du tronc cérébral au milieu du pont, en avant des afférences trigéminales (Vème paire crânienne): c'est la section médio-pontine prétrigéminal (MPP ou Midpontine Pretrigeminal Preparation). Ils observent alors un état d'éveil cortical pratiquement permanent chez les animaux étudiés (78% du temps d'enregistrement au lieu de 37%), accompagné de réactions pupillaires et oculomotrices qui traduisent un véritable éveil comportemental (4, 5, 6, 7).

Il semble alors logique de penser que la section MPP a levé une inhibition qui s'exerçait sur le système d'éveil précédemment décrit et que les structures synchronisantes responsables de ce contrôle se trouvent en arrière du plan de section médio-pontique. Or on sait que la préparation "encéphale isolé (section sous bulbaire) est capable de présenter une alternance d'états de veille et de sommeil lent. Il semble donc possible d'affirmer que l'éventuelle structure responsable de l'apparition du sommeil lent est antérieure au plan de section sous bulbaire.

Dans ces conditions, de nombreux travaux vont tenter d'individualiser ces structures dans la partie inférieure du tronc cérébral comprise entre les deux sections pré-

cédemment décrites. Ainsi Moruzzi et collaborateurs montrent que la stimulation du pôle antérieur du noyau du faisceau solitaire est capable de faire apparaître des ondes lentes corticales (122). Sur des préparations "encéphale isolé", les mêmes auteurs démontrent également que la suppression réversible de l'activité de la moelle allongée (par refroidissement localisé du plancher du IVème ventricule) provoque chez l'animal endormi un réveil électroencéphalographique et comportemental qui se maintient aussi longtemps que le refroidissement persiste (12).

D'autres données tendent à faire du noyau du faisceau solitaire la structure responsable de la genèse du sommeil lent, par inhibition active de la formation réticulée mésencéphalique.

- Travaux de Bonvallet - Caspers

Le premier de ces auteurs signale que la réaction corticale d'éveil qui suit une stimulation électrique de la substance réticulée mésencéphalique, est beaucoup plus intense et prolongée, si l'animal étudié a préalablement subi une section prébulbaire, ou si on a injecté de la novocaïne dans la région de la moelle allongée (14).

Il montre également que la coagulation bilatérale de la région du noyau du faisceau solitaire s'accompagne d'une disparition de l'action modératrice qui s'exerce normalement sur la formation réticulée mésencéphalique, lorsque ces structures bulbaires sont intègres. Enfin en 1962, Caspers montre, par des enregistrements à l'aide de microélectrodes, que les neurones de la région du noyau du faisceau solitaire ont une très grande activité au début des phases de sommeil lent (24).

Cependant, malgré leur convergence, les conclusions de ces travaux vont être soumises à des nombreuses critiques (19). En particulier, la non disparition du sommeil lent lors de la coagulation bilatérale du noyau du faisceau solitaire indique que l'intégrité de cette structure n'est pas indispensable à la génése du sommeil à ondes lentes. C'est pourquoi les recherches d'une formation bulbaire inhibitrice vont s'intensifier pendant les années suivantes.

b) Données récentes

- Travaux de Dahlström et Fuxe

La mise au point des techniques d'histofluorescence a permis, comme dans le cas des systèmes d'éveil, la réalisation de progrès importants dans la connaissance des structures responsables du sommeil à ondes lentes (29,166).

En effet les travaux de Dahlström et Fuxe ont montré l'existence, au niveau du tronc cérébral du rat, d'un système de neurones sérotoninergiques (système des noyaux du raphé, B₁ à B₉) s'étendant du noyau du raphé Pallidus (B₁) dans la moelle allongée jusqu'au noyau du raphé Dorsalis (B₇) au niveau de la jonction ponto-mésencéphalique. Ainsi, à partir de ces bases précises, on a pu dès 1964, étudier les rapports existant entre système du raphé, sérotonine et sommeil lent.

- Travaux de Jouvet et collaborateurs

Ces auteurs montrent (1964) qu'en injectant par voie intra-péritonéale de la résérpine chez le chat (à la dose de 0,5 mg/Kg), on provoque une diminution du sommeil lent de l'ordre de 50% pendant les 24 premières heures (avec retour à la normale dès le 2ème jour) (125). Ils remarquent que ces effets

sont totalement abolis si on injecte, 4 heures après la réserpine, du 5 hydroxytryptophane (5 HTP) à la dose de 30 mg/Kg.

Sachant

- . que la réserpine provoque la vidange des vésicules synaptiques des terminaisons nerveuses monoaminergiques (donc sérotoninergiques)

- . que la 5 HTP est le précurseur de la sérotonine,

ils concluent que les variations des taux de sérotonine cérébrale sont susceptibles d'agir sur les taux de sommeil lent.

Des arguments supplémentaires sont développés deux ans plus tard par les mêmes auteurs à la faveur d'expériences de lésions des noyaux du système du raphé chez le chat (98). En effet, la coagulation subtotale de ces formations s'accompagne, chez ces animaux, d'une insomnie complète au cours des 3 ou 4 premiers jours et de la réapparition de très courtes périodes de sommeil lent les jours suivants. Des lésions moins étendues s'accompagnant d'insomnies moins marquées, il est alors possible de mettre en évidence l'existence d'une corrélation très significative entre le pourcentage de destruction du système du raphé, la diminution de la sérotonine cérébrale qui lui fait suite et la diminution du sommeil finalement observée (99).

Donc la sérotonine cérébrale, par l'intermédiaire du système du raphé, semble jouer un rôle déterminant dans la génése des états de sommeil. Des preuves supplémentaires vont être apportées par l'observation des faits suivants:

- . l'administration de parachlorophénylalanine (PCPA), substance qui bloque la synthèse de la sérotonine au niveau de la trypto

phane hydroxylase (voir figure 4), provoque chez le chat une diminution (36ème heure) puis une disparition (72ème heure) du sommeil qui persiste pendant 48 heures (41). Des phénomènes analogues sont observés chez le rat (144).

. l'administration pendant la phase d'insomnie totale de 5 HTP, s'accompagne d'une réapparition (en environ 30 minutes) d'un sommeil absolument physiologique qui dure plus ou moins longtemps suivant la dose employée (145,161): l'injection de ce précurseur immédiat de la sérotonine permet donc de "court-circuiter" l'étape de sa synthèse bloquée par la PCPA (81).

. l'injection de 5 HTP chez l'animal normal provoque une augmentation du sommeil lent par augmentation de la sérotonine cérébrale (37).

. enfin, l'injection (locale ou intraveineuse) de substances neurotoxiques spécifiques (comme la 5-6 dihydroxytryptamine) qui aboutit à la destruction des neurones sérotoninergiques, s'accompagne d'une diminution considérable du sommeil (lent et paradoxal) qui est proportionnelle à la diminution des taux de sérotonine (81).

Cependant, ces données sont encore insuffisantes pour permettre d'expliquer de façon satisfaisante la génèse du sommeil. Des expériences récentes ont en effet montré que, chez des chats rendus préalablement insomniaques par administration de PCPA, l'injection de 5 HTP dans des structures variées du tronc cérébral et en particulier dans les formations impliquées dans le contrôle de l'éveil (formation réticulée mésencéphalique, locus coeruleus) ne s'accompagnait d'aucune réapparition du sommeil. La conception d'un éventuel effet hypnogène de

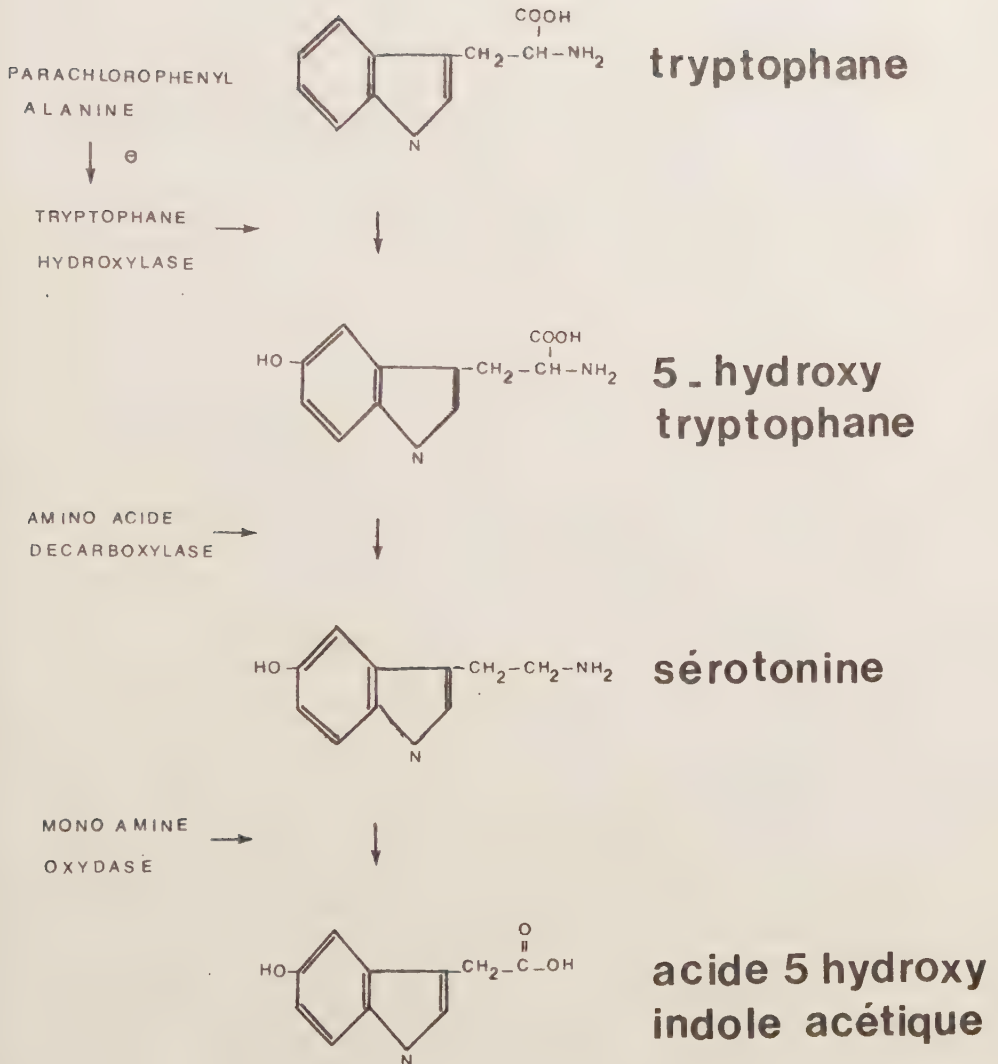


Fig. 4 : Biosynthèse de la sérotonine et mode
d' action de la para-chloro-phényl-alanine

la libération de sérotonine au niveau des formations responsables de l'éveil permettant la survenue du sommeil semble donc sérieusement remise en question par ces faits expérimentaux. Mais il faut noter que des injections de cette même substance (5 HTP) dans le liquide céphalorachidien de chats rendus insomniaques (PCPA), au niveau du IV^{ème} ventricule, rétablit (toujours avec la même latence) le sommeil lent (délai de 30 minutes) puis le sommeil paradoxal (délai de 60 minutes) (161).

Donc l'action hypnogène des indolamines semble bien avoir une origine centrale.

En résumé, à l'heure actuelle, on peut affirmer que le sommeil lent est dû à l'activité du système ponto-bulbaire du raphé (voir figure 3) et que les indolamines (sérotonine ou 5 hydroxytryptamine) jouent un rôle important dans les mécanismes responsables de son apparition. Cependant de nombreuses incertitudes subsistent encore à l'heure actuelle au sujet des neuromédiateurs intervenant dans ces phénomènes. La limitation de ces derniers à la seule sérotonine semble une simplification abusive. De plus des données récentes ont montré que certains neurones sérotoninergiques (noyaux du raphé Pallidus et du raphé Magnus) étaient capables, à la faveur d'une stimulation unique, de libérer à la fois sérotonine et substance P. Ces faits contredisent donc tout à fait l'ancienne loi de Dale selon laquelle un neurone ne peut libérer qu'un neurotransmetteur (69). Des systèmes peptidergiques relativement complexes sont donc susceptibles d'intervenir et d'interagir avec les systèmes sérotoninergiques dans les mécanismes du sommeil.

2 Structures et médiateurs responsables du sommeil paradoxal

a) Historique

Bien que les manifestations motrices et phasiques du sommeil paradoxal (mouvements de l'extrémité des membres, gémissements, etc.) soient faciles à observer et bien connues des propriétaires des chiens, il a fallu attendre relativement longtemps avant que cet état ne soit reconnu et défini par des critères électrophysiologiques précis.

- Mise en évidence du sommeil paradoxal et de ses critères électrophysiologiques.

. Avant 1958.

Grâce au développement des techniques électroencéphalographiques (Berger, 1929), quelques travaux signalent dès 1936 l'existence chez le chat endormi, de périodes d'activité corticale rapide, contemporaines de mouvements phasiques des vibrisses.

L'année suivante, un auteur allemand a le mérite de mettre en évidence les particularités électroencéphalographiques des deux états de sommeil (avec description d'un état de "sommeil profond" avec activité corticale rapide et de bas voltage) (107). Malgré cela, pendant les vingt années suivantes le sommeil paradoxal demeure ignoré par la plupart des neurophysiologistes qui ne s'intéressent qu'au sommeil lent.

. Après 1958.

Les travaux de Dement et Kleitman (1958) mettent enfin en évidence de façon précise l'apparition périodique, chez le chat et l'homme, d'un état de sommeil caractérisé

par une activité corticale rapide et de bas voltage, des mouvements rapides des yeux et de certaines parties du corps (42, 43, 44). Cependant pour ces auteurs ce stade ne correspond qu'à un état intermédiaire entre le sommeil lent et l'éveil.

L'année suivante, Jouvet et collaborateurs décrivent de façon précise cet état de sommeil activé et mettent en évidence l'atonie musculaire totale qui l'accompagne (85, 89). Le terme de "sommeil paradoxal" fait alors son apparition. Pour ces auteurs il correspond plutôt à un approfondissement du sommeil (élévation du seuil d'éveil, atonie posturale) (11, 86) et semble assimilable à l'activité onirique (en effet la plupart des sujets réveillés pendant cette phase particulière du sommeil sont capables de raconter avec beaucoup de précisions leur rêve (81)). De nombreux travaux vont alors tenter de mettre en évidence les mécanismes et les structures responsables de son apparition.

L'enregistrement d'une activité électrique particulière (sous forme de "pseudo-fuseaux") dans la formation réticulée pontique lors du sommeil paradoxal (86, 87, 89, 90) semble alors indiquer l'origine rhombencéphalique probable de ce phénomène (ce qui amène certains auteurs à qualifier cette phase de phase rhombencéphalique du sommeil ou PRS) (91).

La découverte d'une activité semblable ("activité de pointes", c'est-à-dire ondes lentes de haut voltage) au niveau du corps genouillé latéral (13, 63, 128, 130) (figure 1) et du cortex occipital (128, 142) permet alors de parler d'activité Ponto Géniculo Occipitale (ou activité PGO): celle-ci survient 60 secondes avant l'installation de

l'atonie musculaire et se prolonge sous forme de pointes isolées ou groupées (2 à 8) pendant toute la durée de la phase de sommeil rapide (128).

Il est possible de recueillir également cette activité, spécifique du sommeil paradoxal, au niveau des voies visuelles (noyaux du III (13), colliculus supérieurs), au niveau des muscles oculaires extrinsèques (129) ainsi qu'au niveau du thalamus (noyaux intralaminaires) et du cortex (68). Elle est en rapport direct avec les mouvements rapides des yeux observés pendant ces phases de sommeil profond (figure 1).

Chez l'homme on a pu montrer que ces mouvements pouvaient être groupés d'une façon particulière: la bouffée constituée de 5 mouvements rapides ou plus qui se succèdent sans pause (26, 143). La vitesse qui caractérise ces mouvements rapides des yeux est significativement différente de celle qu'on observe chez le sujet éveillé (70). Ceci suggère que les mécanismes responsables de ces phénomènes pendant l'éveil sont différents de ceux qui interviennent pendant le sommeil paradoxal.

Les mouvements rapides des yeux, comme l'activité Ponto Géniculée Occipitale, font partie des signes "phasiques" du sommeil paradoxal, alors qu'atonie musculaire et activation corticale représentent les signes "toniques" de cet état particulier.

- Mise en évidence des structures nécessaires à l'apparition du sommeil paradoxal.

Dès 1958, Jouvet et col. remarquent que chez le chat pontique (animal dont le tronc cérébral a été sectionné en avant du pont) la rigidité (hypertonie de décérébration) qui affec

te l'ensemble de sa musculature disparaît périodiquement (environ toutes les 30 minutes) pendant 5 à 7 minutes (85,86,89).

L'observation concomitante de mouvements rapides des yeux et d'une activation corticale amène ces auteurs à la conclusion que le sommeil paradoxal (au contraire du sommeil lent) est toujours possible chez l'animal pontique chronique. Le cervelet ne semble pas en cause puisque la cérébellectomie n'interdit pas l'apparition du sommeil rapide (91,92,95). Une section du tronc cérébral en arrière du pont interdit par contre la survenue de tels phénomènes.

Donc le pont semble contenir les structures responsables de l'apparition du sommeil désynchronisé. Ceci est confirmé:

- . par des expériences de stimulation directe du tronc cérébral (au niveau des formations réticulées mésencéphaliques postérieure et pontique) qui aboutissent chez l'animal normal en état de sommeil lent, à l'apparition de sommeil paradoxal (92). Il convient cependant de signaler ici combien des expériences de stimulation électrique directe du tronc cérébral sont délicates à interpréter.

- . par des expériences de destruction de la formation réticulée pontique qui s'accompagne d'une suppression totale du sommeil paradoxal et d'une persistance d'états de veille et de sommeil lent normaux (91).

Cependant ces déterminations restent relativement grossières et ne permettent pas de savoir si l'activité Ponto Génouillée Occipitale (PGO) et l'atonie musculaire sont dues à l'activité d'une ou de plusieurs structures. De nombreux travaux vont apporter ultérieurement des réponses à cette question,

en particulier par l'utilisation de la réserpine.

Cette substance est en effet capable, après injection par voie intra-veineuse ou intra-péritonéale (0,5 mg/Kg chez le chat), de provoquer l'apparition d'une activité de pointes monophasiques PGO tout à fait semblables à celles que l'on peut observer normalement pendant le sommeil paradoxal; cette activité PGO "artificielle" persiste pendant 30 à 40 heures, quel que soit le niveau de vigilance de l'animal (39).

L'utilisation de cette substance permet alors d'explorer, en expérience aigue, à l'aide d'électrodes multipolaires placées en divers endroits du tronc cérébral, la topographie précise des structures génératrices de l'activité PGO: celles-ci apparaissent localisées au niveau de la partie latéro-dorsale de la formation réticulée pontique (97).

Enfin des expériences de lésions précises des noyaux locus coeruleus permettent de mettre en évidence une disparition totale de l'atonie musculaire lors des phases de sommeil paradoxal alors que l'activité PGO persiste et tend même à augmenter (95). Ces faits montrent donc que l'activité PGO et l'atonie musculaire caractéristiques du sommeil paradoxal dépendent de structures distinctes. L'emploi de méthodes électrophysiologiques plus sophistiquées a permis une connaissance plus précise de ces systèmes.

b) Données récentes

- Structures et médiateurs responsables des phénomènes phasiques: le système PGO (voir figure 5)

Ce système est composé de deux groupes de neurones (appelés "générateurs" de l'activité PGO) situés symétriquement dans le tronc cérébral au niveau de la partie dorso-latérale du tegmentum pontique (noyau parabrachialis latéralis et brachium conjunctivum (84)). Leur étude a été facilitée par l'utilisation de substances (résérpine) capables de provoquer de façon continue la décharge de ces cellules (39). Ceci a permis de préciser, par simple recueil à l'aide de micro-électrodes des ondes lentes de haut voltage caractéristiques de l'activité PGO, les voies par lesquelles cette information est transmise dans l'encéphale.

Ainsi cette activité électrique phasique est transmise:

- . aux noyaux oculomoteurs (ce qui prouve donc que les mouvements oculaires caractéristiques du sommeil paradoxal sont dûs à l'activité des "générateurs")
- . au système visuel (cortex occipital) avec relais dans les corps genouillés latéraux
- . à la grande majorité des neurones de la formation réticulée
- . à certaines parties du thalamus (noyaux intralaminaires) et de là, à la majorité des neurones des aires corticales.

Donc les générateurs de l'activité PGO sont capables d'influencer la plupart des neurones pyramidaux ou extra-pyramidaux. Ainsi selon Jouvet (84) "on pourrait assimiler le générateur de l'activité PGO à un "pace-maker"

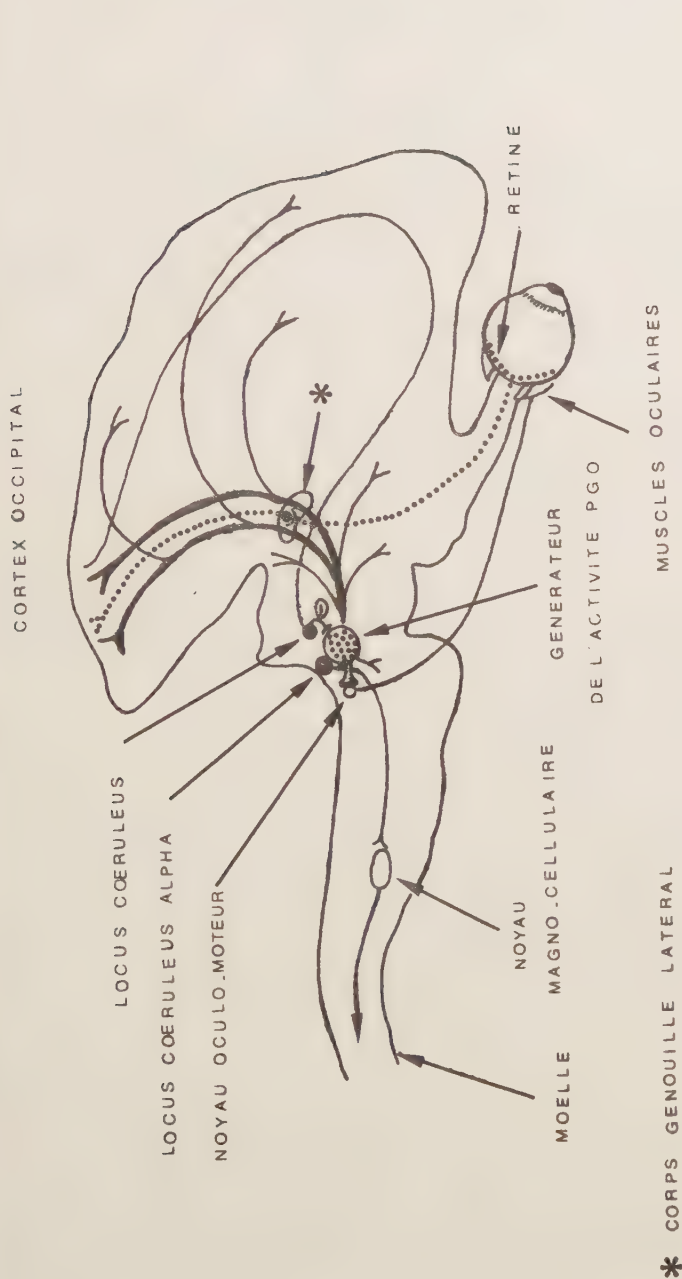


Fig. 5 : Système du sommeil paradoxal dans l'encéphale du chat .
 (coupe schématique longitudinale .)
 (D'après JOUVET 1979 .)

ou à un "chef d'orchestre" qui pourrait agir, directement ou indirectement, sur la grande majorité des neurones qui composent l'orchestre cérébral; la musique de cet orchestre représenterait l'activité onirique".

Cependant, dans les conditions normales, chez un sujet en sommeil paradoxal, seules quelques "notes" de la "musique cérébrale" sont perceptibles: ce sont par exemple les mouvements rapides des yeux et quelques mouvements discrets de la face et des doigts chez l'homme. Or pendant cette période la plupart des neurones pyramidaux et extra-pyramidaux sont activés d'une façon phasique. Il doit donc exister un système, responsable de l'atonie musculaire caractéristique du sommeil paradoxal, capable d'empêcher ces activations phasiques d'atteindre les effecteurs squelettiques.

Les neurotransmetteurs intervenant dans la génése de l'activité PGO sont encore mal connus du fait de la grande complexité des mécanismes et des structures mis en jeu. On peut cependant signaler que Jeannerod et col. (71) observent en 1964, chez le chat, une abolition du sommeil paradoxal pendant 3 à 4 heures après injection d'atropine. Ils remarquent également que les mouvements rapides des yeux caractérisant le sommeil paradoxal sont moins fréquents sous atropine et facilités sous ésérine. Ils supposent alors qu'un mécanisme cholinergique intervient au cours du sommeil activé dans la production des mouvements oculaires rapides.

L'année suivante, des observations similaires sont rapportées par Jouvét et col. (97) qui constatent chez le chat que l'activité PGO persistante induite par la réserpine est augmentée lors d'injection intra-veineuse

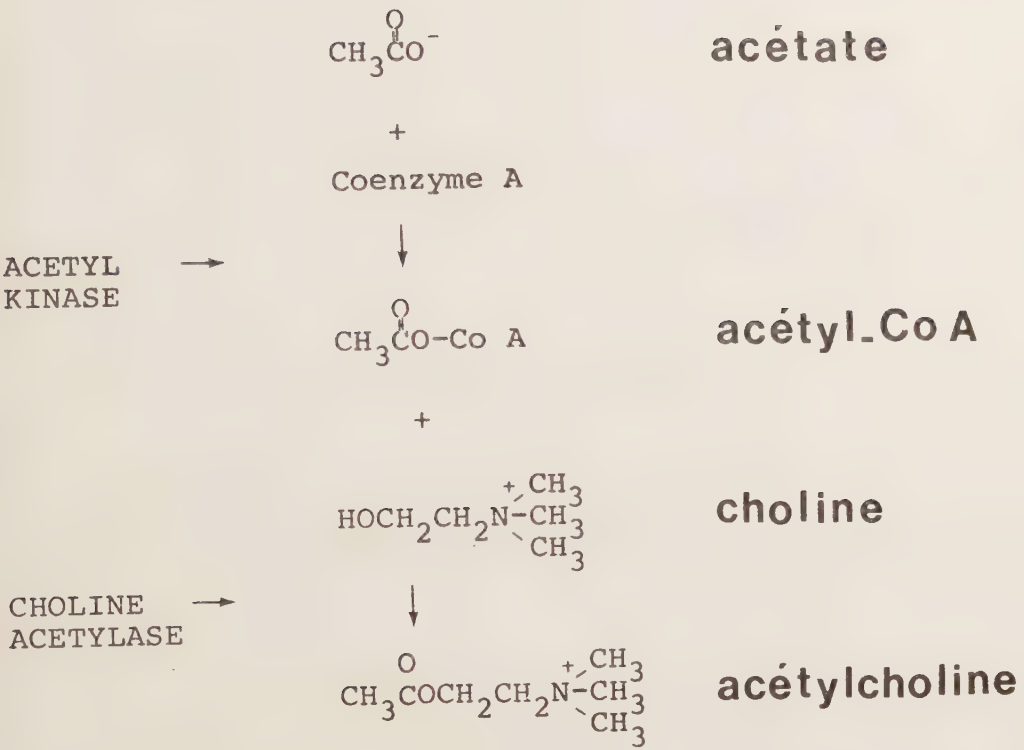


Fig . 6 : Biosynthèse de l' acétylcholine

d'ésérine (0,05 mg/Kg) et réduite (mais non supprimée) lors d'injection intra-veineuse d'atropine (0,75 mg/Kg).

D'autres arguments faisant jouer un rôle à la sérotonine ainsi qu'aux catécholamines ont été également développés. Il semble de toutes façons probable que la liste des neurotransmetteurs impliqués dans ces phénomènes ne se limite pas aux trois précédemment cités.

- Structures et médiateurs responsables des phénomènes toniques (voir figure 5)

Leur organisation a pu être précisée par la réalisation de microlésions localisées -utilisation d'acide kainique (60,121,150)- et par des enregistrements à l'aide de microélectrodes.

Kassuya Sakai et col. ont ainsi montré

- . que l'atonie musculaire qui affecte les muscles des mâchoires lors du sommeil paradoxal est due à l'activité de neurones d'une structure bulbaire particulière: le noyau reticularis parvo-cellularis

- . que la structure responsable de l'atonie posturale caractéristique du sommeil rapide est constituée par un petit nombre de neurones situés au niveau du locus coeruleus alpha ainsi que sur sa partie interne (192). Ces neurones ne seraient pas catécholaminergiques mais sensibles à des acétylcholinomimétiques comme le carbachol.

Selon ces auteurs, cette formation appelée "pérl locus coeruleus alpha" exerce, lors de l'entrée en sommeil paradoxal, une influence excitatrice, par l'intermédiaire d'un faisceau ponto-bulbaire, sur une struc-

ture bulbaire, le noyau magnocellulaire (noyau reticularis magnocellularis), elle-même capable d'exercer une influence inhibitrice généralisée sur les motoneurones médullaires (voir figure 5).

Ces faits ont été prouvés par:

- . des enregistrements par microélectrodes, qui montrent que les neurones de ces deux formations sont silencieux pendant l'éveil et le sommeil lent et entrent en activité peu de temps avant le sommeil paradoxal pour atteindre rapidement pendant cette phase un taux maximum de décharge (192)

- . des lésions du locus coeruleus alpha ou du faisceau ponto-bulbaire, qui s'accompagnent alors d'une disparition de l'atonie musculaire accompagnant normalement le sommeil paradoxal (194).

Cependant, les structures pontiques de commande de l'atonie posturale (locus coeruleus alpha) sont situées très près du système générateur de l'activité PGO (voir fig. 5). Dans ces conditions il est extrêmement délicat de parvenir à détruire le locus coeruleus alpha tout en préservant l'intégrité de ce générateur (84). Mais quand cette condition est remplie il est alors possible d'observer, lors du sommeil paradoxal, chez des animaux ainsi préparés (après une dizaine de jours de récupération post-opératoire) un comportement particulier baptisé "comportement onirique" (95, 194).

Lors de l'entrée en sommeil paradoxal, objectivée par l'activation corticale et l'activité PGO intense, et après avoir présenté des états de veille et de sommeil lent tout à fait normaux, l'animal, au lieu de reposer sur le sol en état d'atonie totale, relève brusquement la tête et présente alors des comportements stéréotypés qui semblent correspon-

dre à l'expression d'activités du cerveau survenant pendant le rêve et qui ont été classés par J. P. Sastre en différentes séquences (194). Celles-ci commencent toujours par une phase d'orientation visuelle qui peut ensuite être suivie de séquences d'exploration, d'affût, de lèchage, de mordillements, d'attaque, de peur, de rage ou encore de cris (représentés par des miaulements plaintifs et de faible intensité). Aucune attitude évoquant un comportement sexuel n'a été observée.

Ces comportements qui sont directement en rapport avec l'activité PGO (la suppression de cette dernière par lésion du générateur entraîne leur disparition) représenteraient la visualisation d'une activité onirique qui normalement reste limitée au cerveau grâce à l'action inhibitrice du locus coeruleus alpha et du noyau magnocellulaire. Dans les conditions normales, quelques systèmes particulièrement mobiles (yeux, extrémités des pattes, etc.) peuvent échapper à ce contrôle et être, lors du sommeil paradoxal, affectés de petits mouvements phasiques.

Lors du comportement onirique, l'animal est insensible au monde qui l'entoure: ses pupilles sont en myosis intense, ses membranes nictitantes sont relâchées et il ne réagit pas aux stimulus visuels ou tactiles (194). Ces faits montrent (avec l'activation corticale et l'activité PGO qui les accompagnent) qu'il n'est alors pas éveillé mais bel et bien coupé du monde extérieur comme c'est le cas dans les conditions normales lors du sommeil paradoxal.

On a d'abord pensé que ce comportement était lié à l'existence d'hallucinations visuelles (imagerie onirique) induites par l'activité PGO qui envahit, lors du sommeil paradoxal, tout le système visuel (on parlait alors de comportement "pseudo-hallucinatoire") (95).

Cependant l'observation de mouvements rapides des yeux débutant 20 à 25 ms avant l'apparition d'une activité PGO dans le cortex occipital a rapidement infirmé cette hypothèse: il semble effectivement peu probable que l'effet (mouvement rapide des yeux) précède la cause (image onirique).

Actuellement, on pense que ce comportement est le témoin de mécanismes de programmation endogène du cerveau qui permettent à l'animal, après un "apprentissage phylogénétique endogène" (Jouvet) réalisé lors du sommeil paradoxal, d'extérioriser un comportement inné en rapport avec un stimulus déclenchant spécifique. Tout se passe comme si l'animal, à la faveur d'un signal suffisamment significatif pour déclencher la programmation interne de son cerveau, "visionnait" lors du sommeil paradoxal "comme sur un magnétoscope" (sans extériorisation du fait de l'atonie musculaire) les comportements innés génétiquement "enregistrés", spécifiques des stimulations susceptibles d'être rencontrées par l'espèce (82,84).

Le comportement onirique n'a jamais été observé spontanément: ceci est peut-être dû à la très riche vascularisation de la région du locus coeruleus et à la nécessité d'avoir une lésion bilatérale pour observer ce type de troubles. Cependant une publication récente (1981) (64) fait état de l'existence d'une violente activité motrice pendant le sommeil paradoxal chez une jeune chatte, ne présentant par ailleurs aucune manifestation neurologique anormale pendant l'éveil. Les auteurs indiquent que les épisodes de sommeil paradoxal (caractérisés par une activation corticale et une atonie des muscles de la nuque) sont, chez cet animal, accompagnés par de vigoureux battements ou des extensions bilatérales des membres postérieurs, suffisamment violents pour propulser le chat sur le

sol jusqu'à plusieurs mètres. Des secousses importantes sont également observées au niveau des antérieurs. Aucun de ces phénomènes moteurs ne provoque le réveil du chat, qui demeure cependant normalement possible par des stimulations extérieures. Une étude histologique du tronc cérébral de cet animal pourrait peut-être révéler l'existence d'une lésion partielle au niveau de l'une des formations du système responsable de l'atonie musculaire.

Il est intéressant de noter que des phénomènes semblables ont été observés par Jean Pierre Sastre (194) lors de ses expériences de sommeil paradoxal sans atonie musculaire. Il a en effet pu observer (en dehors des attitudes comportementales qu'il a classées en séquences) "des sursauts généralisés" qui "apparaissent sous forme de secousses violentes et brusques intéressant toute la musculature" et qui se "traduisent quelque fois par des bonds verticaux si intenses que l'animal peut se heurter au plafond de la cage".

Enfin, en ce qui concerne l'activation corticale, on connaît mal encore, à l'heure actuelle les structures qui en sont responsables. On pense qu'elles sont représentées par des petits neurones situés au sein du complexe coeruleen.

- Mise en jeu des mécanismes responsables de l'apparition du sommeil paradoxal

De nombreux arguments expérimentaux montrent que des systèmes de sécurité empêchent la survenue du sommeil paradoxal pendant l'éveil et le début du sommeil.

En effet le sommeil rapide ne peut se développer que si toute activité a cessé dans les formations responsables de l'éveil et du sommeil lent et plus particulièrement: le locus coeruleus (neurones noradrénergiques) et le noyau du raphé dorsalis (neurones sérotoninergiques). Ainsi des substances capables d'augmenter les concentrations cérébrales de catécholamines ou de sérotonine vont, en stimulant indirectement ces formations, empêcher l'apparition du sommeil paradoxal pendant un temps plus ou moins long.

Parmi ces substances on peut citer:

- . les inhibiteurs des monoamines oxydases (dont l'injection provoque une augmentation des taux de sérotonine cérébrale sans variation notable du taux des catécholamines) (96) qui sont capables de provoquer la suppression électorale du sommeil paradoxal pendant plusieurs jours; un blocage transitoire peut être obtenu par l'injection du précurseur immédiat de la sérotonine, le 5 hydroxytryptophane (96)

- . les antidépresseurs tricycliques (imipramine - chlorimipramine) qui sont à l'origine des mêmes phénomènes par augmentation des taux de catécholamines cérébrales (84).

D'autre part, les systèmes responsables de l'atonie musculaire et de l'activité PGO peuvent être mis en jeu de façon indépendante. En effet l'activité PGO peut apparaître de façon continue (en l'absence de toute atonie musculaire) lors de l'injection de substances qui suppriment la libération de sérotonine au niveau des formations antérieures du système du raphé telles que:

- . la P chlorophénylalanine (144)

- . la réserpine (39)

Des phénomènes semblables sont obtenus après destruction du noyau raphé dorsalis.

L'atonie musculaire peut se manifester, lors d'injection de carbachol (84) au niveau du locus coeruleus alpha, accompagnée de sommeil paradoxal ou d'éveil (état de cataplexie). Dans certaines conditions le sommeil paradoxal peut apparaître directement après l'éveil sans passer par le stade de sommeil lent:

- . lors des phases de récupération qui suivent certaines privations pharmacologiques (PCPA) de sommeil paradoxal
- . chez l'animal pontique chronique (5)
- . lors d'une maladie décrite chez le chien (65,120, 131) et le poney et relativement fréquente chez l'homme: la narcolepsie.

Enfin des données récentes ont montré que température ambiante et alimentation pouvaient jouer un rôle dans le déclenchement des phases de sommeil paradoxal. En effet Valatx et col. montrent en 1971 que des rats maintenues pendant 3 semaines à une température de 30° C présentent une hypersomnie portant à la fois sur le sommeil lent et le sommeil paradoxal (208). Ils attribuent ces phénomènes à une libération accrue de sérotonine due à la stimulation du système du raphé par la chaleur (208).

En 1980, Symuziak et col. montrent que des rats en état de sommeil lent, placées à une température environnementale inférieure (23° C) ou supérieure (34° C) à leur zone de neutralité thermique (27 - 31° C) entrent très facilement en sommeil paradoxal à la faveur d'un réchauffement ou d'un refroidissement de la peau amenant celle-ci à une température proche de la température de thermoneutralité. Ils constatent au contraire que des changements de la température de la peau l'éloignant des valeurs de neutralité thermique antagonisent de façon nette le déclenchement du sommeil paradoxal (200). Ces résultats sont en accord avec

des travaux antérieurs signalant que la durée du sommeil paradoxal est maximum aux températures de thermoneutralité et décline sous des conditions de chaleur ou de froid excessifs.

D'autres arguments suggèrent que la satiété favorise également l'apparition du sommeil paradoxal. En effet des travaux récents démontrent:

- . que des injections intra-veineuses d'acides gras à chaînes courtes sont capables de déclencher le sommeil paradoxal chez le chat (40)

- . qu'un jeûne de 24 heures s'accompagne chez la souris d'une diminution du sommeil lent (49%) et du sommeil paradoxal (87%) (55)

- . que le sommeil induit par les barbituriques est augmenté par des injections d'acides aminés (lysine) (25).

D'autre part il est d'observation courante que le sommeil ne survient chez le nouveau-né qu'après assouvissement de la faim(31).

En 1980, Jaber Danguir et col., à la suite de nombreux travaux (32, 33, 34, 35) sur les relations existant entre sommeil et alimentation, proposent une théorie ischymétrique selon laquelle le sommeil est modulé par les événements métaboliques qui suivent l'ingestion d'aliments (33). Selon cette théorie, la régulation du sommeil semble dépendre plus de l'utilisation des aliments par les cellules que de la quantité d'aliments ingérée en elle même. Ainsi, les effets hypnogènes d'une injection intra-veineuse de glucose chez le rat sont notablement augmentés lorsqu'on y adjoint de l'insuline (33).

Cependant ces effets inducteurs de som-

meil par le biais de l'alimentation ou de la thermoneutralité ne sont peut-être que les expressions d'un phénomène beaucoup plus général selon lequel toute agression est nuisible au déclenchement du sommeil paradoxal. Dans ces conditions on conçoit assez bien que toute atténuation du stress dont "souffre" l'animal (stress de privation de nourriture, stress thermique, stress lumineux, etc.) puisse s'accompagner d'un effet promoteur du sommeil paradoxal. Tout expérimentateur étudiant les taux de sommeil paradoxal et leur variation dans diverses conditions devra donc tenir compte sérieusement de ces données.

CHAPITRE III

TRANSMISSION HUMORALE DU SOMMEIL

Comme le montre l'étude des structures et des mécanismes impliqués dans la régulation des états de veille et de sommeil, l'idée, autrefois largement admise, que sept ou huit molécules (dont les amines: acétylcholine, noradrénaline, sérotonine, dopamine, ou des acides aminés: acide glutamique, acide aspartique, glycine et leurs dérivés: acide gamma aminobutyrique ou GABA) étaient suffisantes pour assurer le fonctionnement du cerveau, est aujourd'hui fortement remise en question.

D'une part, ces neurotransmetteurs classiques, bien qu'intervenant dans de nombreuses fonctions cérébrales (dont le sommeil) ne permettent pas d'expliquer de façon totalement satisfaisante tous les phénomènes observés.

D'autre part, la découverte, depuis les années 1970, d'un grand nombre de neuropeptides pouvant jouer un rôle de neurotransmetteur montre que la complexité des mécanismes cérébraux s'accommode mal d'une simplification quelque peu abusive. Ces faits ont conduit de nombreux auteurs à réaliser une approche nouvelle des problèmes du sommeil, en reconsidérant en particulier des travaux anciens qui étaient totalement tombés dans l'oubli.

A Historique

1 Travaux de Legendre et Piéron (1912)

Ces auteurs eurent le mérite d'être les premiers à aborder le problème du sommeil par

le biais de l'expérimentation.

Dans un premier temps ils pratiquent, chez le chien, des injections intraventriculaires (ventricules latéraux), intra-rachidiennes, intrapéritonéales, intraveineuses et intracérébrales, de divers "milieux organiques" (sang défibriné, sérum, liquide céphalo-rachidien, "émulsion cérébrale") de sujets privés de sommeil (112, 162 à 165) et ne parviennent pas à mettre en évidence l'existence d'effets hypnogènes manifestes chez les animaux receveurs.

Par contre au cours d'essais ultérieurs, ils observent lors d'injections par voie intra occipito-atlantoïdienne (dans le IVème ventricule) de liquide céphalorachidien ou de sérum de chiens privés de sommeil pendant 10 à 11 jours le développement, chez les receveurs, d'une somnolence s'installant rapidement dans le cas du liquide céphalorachidien et lentement (55 minutes) dans le cas du sérum, persistant 2 à 6 heures et caractérisée par une diminution des réactions sensorielles et un affaiblissement du "tonus moteur" des animaux (113, 114).

Legendre et Piéron signalent également que l'action hypnogène ainsi mise en évidence disparaît après chauffage préalable à 65° ou dialyse des liquides injectés. Ils concluent alors qu'une substance hypnogène et toxique ou "hypnotoxine", thermosensible et non dialysable s'accumule dans les "humeurs" des chiens soumis à une insomnie expérimentale. Pour eux, cette substance, qui s'accumule pendant l'éveil et qui correspond probablement à des déchets du métabolisme des cellules nerveuses, a une action toxique sur les neurones qui est à l'origine du "besoin impératif de sommeil".

2_ Travaux de Schnedorf et Ivy (1939)

Ces auteurs reprennent les expériences de Légendre et Piéron et obtiennent, en transférant le liquide céphalorachidien de chiens privés de sommeil pendant 7 à 16 jours, à des chiens normaux, 9 résultats positifs sur 20 essais (195). Les épisodes de sommeil surviennent chez les chiens receveurs environ 45 minutes après le transfert et durent de 2 à 4 heures. Ils signalent toutefois que des effets analogues peuvent être obtenus en augmentant la pression intracrânienne ou la température, mais restent cependant convaincus de l'existence du phénomène.

B_ Transmission humorale du sommeil et peptides hypnogènes

1_ Travaux de Monnier et col.: le DSIP

Ces auteurs s'intéressent aux travaux de Hess, qui avait montré que des stimulations du thalamus ventro-médian (aire somnogène de Hess) étaient capables d'induire le sommeil chez des animaux d'expérience.

Ils montrent dans un premier temps que des stimulations répétées (de basse fréquence, de faible voltage et avec une longue durée d'impulsion) du système thalamique intra-laminaire médiocentral provoquent chez le chat (132) et le lapin (133, 134, 135) 20 à 30 secondes après la fin du stimulus, l'endormissement puis le sommeil pendant qu'apparaissent au niveau de l'électrocorticogramme de nombreuses ondes lentes objectivées par une augmentation significative du voltage des activités delta. Ils confirment alors l'existence d'un système intralaminaire modérateur, capable de provoquer l'endormissement de façon active.

Avant remarqué que les effets modérateurs de ce système persistent un certain temps après la stimulation, ils tentent dans un deuxième temps de mettre en évidence, sur une préparation de lapins à circulation croisée, l'éventuelle action hypnogène chez l'animal receveur d'une substance hypothétique libérée lors de la stimulation du thalamus intralaminaire de l'animal donneur (133,134,135). Ils constatent alors que l'augmentation du voltage moyen des activités delta qui suit chez le donneur la stimulation du système thalamique modérateur s'observe également, bien que légèrement plus faible, chez le receveur. Ils concluent alors qu'une substance hypnogène libérée lors de la stimulation du thalamus de l'animal donneur a été capable, après transport par voie sanguine, de provoquer l'endormissement de l'animal receveur.

La mise au point d'une technique d'hémodialyse extracorporelle (rein artificiel) permet ensuite à ces auteurs d'obtenir, pendant la stimulation du thalamus intralaminaire d'un lapin donneur, un "dialysat hypnogène" qui, injecté à un sujet normal est capable de reproduire les effets de la stimulation thalamique (134).

Des travaux ultérieurs vont permettre à Monnier et son équipe de purifier et d'isoler (par filtration sur gels, chromatographie sur colonne, etc.) à partir de ce dialysat une substance hypnogène baptisée "sleep factor delta" capable, chez le lapin d'augmenter l'activité delta (ondes lentes de 1,5 à 4 Hz) et d'induire un comportement de sommeil profond ainsi qu'une diminution significative de l'activité motrice et des rythmes cardiaques et respiratoires (136).

Des recherches plus poussées lui permettent d'abord d'affirmer l'origine peptidique probable du "sleep factor delta" (qui devient

alors le "sleep peptide delta") , ainsi que l'existence d'une corrélation entre l'augmentation de l'activité delta suivant l'injection d'un dialysat et sa concentration en "sleep factor delta" (137).

Par la suite, grâce à l'utilisation de techniques sophistiquées (spectrofluorométrie, absorption ultraviolette) la structure chimique du "sleep peptide delta" peut être déterminée. Il s'agit d'un nonapeptide dont la séquence en acides aminés est:

Tryp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu,

d'un poids moléculaire de 849. Ses effets lors d'injection intra-ventriculaire chez le lapin sont dominés par une augmentation des ondes delta (1,5 à 4 Hz) de l'électroencéphalogramme (sommeil lent). Pour cette raison, le nom (définitif ?) de Delta Sleep Inducing Peptide (DSIP) lui est donné.

Sa synthèse est alors rapidement réalisée (1975) et permet de montrer que le composé obtenu a des effets inducteurs d'activité delta tout à fait comparables à ceux du peptide naturel (138). Tous deux semblent avoir une action spécifique car l'injection intraventriculaire chez le lapin de nonapeptides voisins (différant simplement de 2 acides aminés) ne s'accompagne, sur l'électroencéphalogramme, d'aucune augmentation de l'activité delta (196).

La caractérisation exacte du peptide permet ensuite d'étudier et de comparer ses effets chez différentes espèces. Ainsi, en 1977, Monnier et col. montrent que l'injection intraveineuse de DSIP (30 nmoles/Kg) chez le lapin, s'accompagne d'une augmentation de l'activité électroencéphalographique delta (sommeil lent) et d'une diminution de l'activité motrice, qui surviennent 30 à 60 minutes après l'injection et restent significatives pendant plus de 5 heures. Ils suggèrent alors que le peptide,

malgré son poids moléculaire élevé (849) est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique (138, 139, 140).

Un an plus tard, Polc et col. (167) montrent que l'injection de faibles doses de DSIP (30 nmoles/Kg) provoque, chez le chat, une diminution du temps d'éveil et une augmentation des 2 états de sommeil surtout important pour le sommeil paradoxal. Ces phénomènes sont observés pendant les 6 heures d'enregistrement polygraphique qui suivent l'injection. L'utilisation de doses fortes (300 nmoles/Kg) ne provoque au contraire aucuns effets particuliers.

Ces auteurs concluent, comme précédemment, que le DSIP ou un de ses métabolites peut franchir la barrière hémato-encéphalique ou agir sur une structure nerveuse qui en est dépourvue. L'action importante des faibles doses et l'inefficacité des fortes doses de DSIP sur les taux de sommeil paradoxal sont attribuées à des sensibilités particulières de l'espèce féline à ce peptide.

L'année suivante (1979) Kafi et col. (100) étudient chez le rat, les effets d'injections intraveineuses de différentes doses de DSIP. Ils constatent alors:

- que des doses moyennes (30 - 40 nmoles/Kg) augmentent les pourcentages de sommeil lent (de façon cependant moins prononcée que dans les autres espèces) et sont, au contraire du chat, sans action sur les taux de sommeil paradoxal

- que le doublement des doses (80 nmoles/Kg) n'entraîne aucune intensification des effets observés.

Enfin, Nagasaki et col. signalent que l'injection de DSIP par la voie intrapérito-

néale chez la souris (à la dose de 30 nmoles par Kg) provoque une augmentation significative du sommeil à ondes lentes mais reste sans action sur les taux de sommeil paradoxal(148).

Tous ces travaux montrent donc que le DSIP administré par voie intraveineuse provoque une augmentation du sommeil lent chez différentes espèces et semble par conséquent capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. C'est ce que Kastin et col. ont récemment tenté de prouver en utilisant en particulier des méthodes de dosage radio-immunologique après injection de DSIP marqué chez le rat(103). Leurs résultats indiquent que de petites quantités de DSIP intact peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et ainsi exercer leurs effets centraux.

Cependant toutes ces données expérimentales sont loin d'être expliquées de façon satisfaisante à l'heure actuelle. Ainsi on connaît mal comment un peptide, qui est rapidement dégradé par des enzymes dans le sang et le cerveau (102) peut avoir une action différée (30 à 60 min chez le lapin, 60 min chez le rat) et prolongée (plus de 5 heures chez le lapin, 6 heures chez le chat, 3 heures et demie chez le rat) lorsqu'on l'administre à faibles doses par voie intraveineuse.

A l'heure actuelle, il semble peu probable que le DSIP, du fait de cette dégradation enzymatique rapide, reste longtemps dans le cerveau ou le sang. D'ailleurs, il a été montré que, lors d'injection systémique de DSIP, on pouvait observer une augmentation puis une diminution rapide des taux cérébraux de ce peptide (103).

A l'heure actuelle, à la faveur de ces données, certains auteurs tentent d'expliquer

l'apparente contradiction qui existe entre la courte vie du peptide et sa longue durée d'action lors d'administration systémique par un passage de ce dernier, par l'intermédiaire du tissu nerveux ou des plexus choroïdes, dans le liquide céphalo-rachidien. En effet la dégradation enzymatique relativement faible qui existe dans ce milieu serait beaucoup plus favorabile à une survie, donc une durée d'action, plus longue du DSIP (102).

Cependant, le rôle fonctionnel réel joué par le DSIP dans la genèse du sommeil est à l'heure actuelle encore fortement discuté. Tout d'abord l'observation, chez des frères siamois et chez des jumeaux crâniopages (qui ont une circulation cérébrale commune), de cycles de sommeil totalement indépendants, a semblé peu compatible avec l'existence d'un facteur hypnogène transmis par voie sanguine. Cependant, certains expliquent cette apparente contradiction par une sensibilité plus ou moins grande du cerveau, suivant ses états d'excitabilité, à d'éventuels facteurs hypnogènes circulants.

D'autres auteurs vont beaucoup plus loin dans leurs critiques et mettent tout à fait en doute la spécificité de l'action du DSIP sur le sommeil. Ainsi Borbély et col. (1980) étudient, en suivant un protocole expérimental très rigoureux, les effets du DSIP chez le rat (201) et constatent:

- . que l'activité motrice n'est pas diminuée de façon significative après administration intra-péritonéale de DSIP (aux doses de 40 - 80 et 160 nmoles/Kg) et est même pour certaines doses significativement augmentée pendant les 4 heures qui suivent l'injection.

- . que le sommeil et l'activité delta de l'électroencéphalogramme ne sont pas augmente

tés de façon significative après administrations intraventriculaires de DSIP (aux doses de 7 à 24 nmoles par animal).

. que l'activité électroencéphalographique delta est même significativement diminuée après administration intraventriculaire de 7 nmoles de DSIP.

Ils concluent alors que le peptide a une action biologique non spécifique et que les arguments expérimentaux plaidant en la faveur d'une action hypnogène spécifique du DSIP sont, à l'heure actuelle, insuffisants.

2 Travaux de Fappenheimer et col.: le facteur " S "

Ils furent les premiers, après Schnedorf et Ivy, à s'intéresser de façon précise aux phénomènes décrits par Piéron.

Dans un premier temps, la mise au point de méthodes de cannulation chronique des ventricules cérébraux (153) chez la chèvre permet à ces auteurs d'obtenir de façon répétée, chez des animaux non anesthésiés et sans que cela occasionne un quelconque stress, des quantités importantes de liquide céphalo-rachidien.

Ceci leur permet de constater que l'infusion intraventriculaire lente (0,1 ml par minute) de 1 à 3 ml de liquide céphalo-rachidien de chèvres privées de sommeil pendant 72 heures provoque, chez le chat préalablement muni de canules ventriculaires, l'apparition d'une "torpeur" ou d'un "sommeil profond" qui dure 12 à 24 heures (154). Certains des animaux perfusés s'endorment d'ailleurs pendant l'injection. Ces manifestations de somnolence excessive ne s'observant pas après injection (à la même vitesse) de quantités équivalentes de liquide céphalo-rachidien des mêmes chè-

vres non privées de sommeil, Pappenheimer et son équipe concluent alors (comme Piéron 55 ans plus tôt) qu'une substance hypnogène non spécifique de l'espèce caprine (puisque capable d'une action chez le chat) doit s'accumuler pendant la veille dans le liquide céphalo-rachidien des chèvres étudiées.

Cependant, l'observation d'une somnolence excessive chez une espèce qui consacre plus de 60% de son temps au sommeil constitue un critère trop peu spécifique pour que des conclusions significatives en soient tirées. Ceci conduit ces auteurs à réaliser des expériences plus précises (56, 154) qui montrent que l'injection intraventriculaire lente, de petites quantités de liquide céphalo-rachidien (0,1 ml) de chèvres privées de sommeil, à des rats, réduit de façon significative pendant les 6 premières heures qui suivent l'injection l'activité motrice mesurée à l'aide de cellules photo-électriques de ces derniers (diminution de 63% par rapport aux témoins). Des injections de sérum physiologique ou de liquide céphalo-rachidien de chèvres normales ne s'accompagnent d'aucun effet significatif.

D'autre part, des enregistrements électroencéphalographiques réalisés pendant ces expériences montrent que cette réduction d'activité est associée à une augmentation significative du sommeil à ondes lentes (56).

Des procédés d'ultrafiltration permettent ensuite (1974) de montrer que des ultrafiltrats concentrés de liquide céphalo-rachidien de chèvres privées de sommeil, ne contenant que des molécules d'un poids moléculaire compris entre 350 et 500 daltons, conservent toujours cette action hypnogène (155) et provoquent après injection intraventriculaire:

. chez le rat: une réduction (50%) de l'activité nocturne pendant les 12 heures qui suivent l'injection.

. chez le lapin: une augmentation du sommeil lent (50%) pendant les 6 heures qui suivent l'injection.

La disparition de ces effets après traitement préalable des ultrafiltrats par une enzyme protéolytique (Pronase à 0,001% pendant une heure à 37 ° C) et la réaction positive de ces derniers à des tests de fluorescence spécifiques des peptides suggèrent alors l'éventuelle nature peptidique du facteur "S" (155,156). L'année suivante, ce dernier est extrait de l'encéphale de moutons et de chèvres privés de sommeil, et montre des propriétés hypnogènes semblables à celles du facteur "S" extrait du liquide céphalo-rachidien.

Le sommeil induit par ce facteur "S" est caractérisé par une augmentation de l'amplitude moyenne des ondes delta (+ 46% par rapport au sommeil normal) qui est en tous points semblable à celle qu'on observe chez un animal pendant la période de récupération qui fait suite à une privation de sommeil. La seule différence notable est que cette augmentation, immédiate dans le cas de la récupération d'une privation de sommeil, se produit seulement 2 à 3 heures après l'injection dans le cas de sommeil induit par le facteur "S".

Il est alors suggéré (156) que cette différence pourrait être due au temps mis par le facteur "S" introduit dans le liquide céphalo-rachidien pour atteindre les structures nerveuses sur lesquelles il est susceptible d'agir, alors que le facteur "S" endogène serait, quant à lui, produit sur les lieux de son action.

A l'heure actuelle la publication de la structure exacte du facteur "S" semble imminente. En effet, les méthodes qui permettent

. son extraction en quantité suffisante d'encéphales de chèvres, de moutons, de lapins et de trunks cérébraux de bovins

. sa purification (par chromatographie par échange d'ions, chromatographie sur papier, électrophorèse de haut voltage)

en vue de la conduite d'analyses structurales, ont été clairement définies depuis 1978 (109,152) par Pappenheimer et collaborateurs.

De plus ces méthodes ont montré que le facteur "S" purifié était actif à de très faibles doses. En effet, l'injection de 100 pmoles d'extrait purifié (soit environ 5.10^{-8} g) dans les ventricules cérébraux provoque, chez le la pin avec un délai d'environ une heure et pendant 6 à 10 heures, une augmentation importante du voltage moyen des ondes delta et du temps horaire consacré au sommeil lent (60 à 70% par heure au lieu de 40% lors des contrôles)(152). Ce sommeil supplémentaire induit par l'injection du facteur "S" purifié semble tout à fait physiologique car pendant ces périodes, les animaux peuvent se réveiller de temps à autre pour boire ou manger et sont capables d'éveil instantané lorsqu'ils sont dérangés.

Enfin, l'accumulation progressive du facteur "S" dans le liquide céphalo-rachidien lors d'insomnie et son action possible, chez l'animal normal, après simple injection intraventriculaire suggèrent que ce produit est relativement stable et dégradé assez lentement dans le cerveau (et a fortiori dans le liquide céphalo-rachidien). Si tel est le cas, une partie de cette substance présente dans le liquide céphalo-rachidien doit pouvoir être résorbée avec lui au niveau des granulations arachnoïdiennes dans le sinus veineux sagittal dorsal. Ces conclusions amènent Pappenheimer et

ses collaborateurs à rechercher d'éventuelles traces du facteur "S" dans l'urine (110,152).

Ainsi l'application des méthodes de purification et d'isolement du facteur "S" du cerveau, à des échantillons d'urine humaine a récemment permis (1980) d'isoler un facteur hypnogène d'origine urinaire ("urinary sleep-promoting factor") capable d'induire, chez le rat et le lapin après injection intraventriculaire, une augmentation du sommeil lent avec une latence et une durée (5 à 10 heures) tout à fait comparables à celles du facteur "S" d'origine cérébrale.

La similitude entre les deux substances est également confirmée par un comportement semblable dans les procédés de chromatographie par échange d'ions, électrophorèse de haut voltage et d'ultrafiltration utilisés pour leur isolement. La seule différence notable est que le produit hypnogène extrait d'urine humaine n'augmente pas l'amplitude des ondes lentes corticales de la même façon que le facteur "S" du cerveau (110). Ce fait pourrait être expliqué par de légères variations de la structure du facteur "S" suivant les espèces, ou encore par sa modification lors de son passage au niveau du rein.

On pense également à l'heure actuelle que le site d'action du facteur "S" se situe dans la région mésencéphalique (peut-être au niveau de la formation réticulée responsable de l'éveil) car:

- . les effets hypnogènes obtenus avec des extraits de tronc cérébral sont plus intenses que ceux qui font suite à l'utilisation d'extraits de cortex,

- . l'injection dans les ventricules latéraux de facteur "S" à des rats présentant une occlusion de l'aqueduc mésencéphalique (hydro-

céphalie non communicante) ne s'accompagne de l'apparition d'aucun effet hypnogène chez ces animaux.

Cependant le rôle biologique du facteur "S" ainsi que ses modes et sites d'action ne pourront être étudiés avec précision que lorsque sa structure chimique sera clairement établie et permettra, par le biais d'une synthèse en laboratoire, de disposer facilement de quantités suffisantes de substance pure nécessaires aux études expérimentales.

3 Travaux de Uchizono et Nagasaki: le "SPS"

En 1974, Uchizono et son équipe sont les premiers à tenter de mettre en évidence l'existence d'un facteur promoteur du sommeil dans le tronc cérébral d'animaux privés de sommeil (146). En effet à cette époque, on sait que de telles substances existent probablement dans le sang (Monnier) et le liquide céphalo-rachidien (Pappenheimer), mais personne ne s'est encore intéressé au tissu cérébral en lui-même.

Ainsi, en utilisant un système qui délivre des chocs électriques aux animaux dès qu'ils s'endorment, ils réalisent des privations de sommeil de 24 heures chez des rats dont les troncs cérébraux sont, après sacrifice, homogénéisés et lyophilisés. L'injection de ces extraits cérébraux par voie intrapéritonéale à des animaux normaux s'accompagne alors:

- . d'une diminution de l'activité motrice des sujets, particulièrement nette pendant la période minuit - 6 heures du matin (période d'activité maximale chez des rats normaux)

- . d'une augmentation significative du sommeil lent qui aboutit à une augmentation d'environ 50 à 75% du sommeil total pendant

les 24 heures qui suivent l'injection.

Ces effets ne sont pas l'expression de phénomènes atypiques car l'injection d'extraits cérébraux de rats normaux ne s'accompagne d'aucun effet notable sur les paramètres précédemment envisagés. Les auteurs concluent à l'existence d'un facteur promoteur du sommeil dans les extraits de troncs cérébraux de rats privés de sommeil.

Ils réalisent alors, l'année suivante, la purification partielle d'extraits de cerveau obtenus dans les mêmes conditions et baptisent le produit ainsi obtenu "sleep promoting substance" ou "SPS" (205). Ils montrent ensuite que ce produit est capable:

- . d'augmenter le temps total de sommeil chez la souris après administration intraventriculaire (206)

- . d'inhiber les décharges spontanées du ganglion abdominal de l'écrevisse (147).

En 1980, H. Nagasaki et K. Kitahama en collaboration avec l'équipe de M. Jouvet montrent que chez la souris l'injection intrapéritonéale de SPS avant le début de la période nocturne (à 19 heures), s'accompagne d'une augmentation significative du sommeil lent et du sommeil paradoxal proportionnelle à la dose employée (doses étudiées: 0,05; 0,1; 0,2; 0,4 μ g par animal). Ils remarquent:

- . que l'augmentation du sommeil lent est particulièrement nette pendant les 7 premières heures qui suivent l'administration de SPS et dure environ 12 heures.

- . que l'augmentation du sommeil paradoxal se produit de façon différée 9 heures après l'administration et persiste de façon significative pendant environ 15 heures.

Ils constatent enfin que les augmenta-

tions de sommeil lent et de sommeil paradoxal les plus importantes sont obtenues pour des doses différentes de SPS:

- . 0,4 μ g/animal pour le sommeil lent
- . 0,2 μ g/animal pour le sommeil paradoxal.

Ils concluent alors

- . que le SPS semble capable de franchir la barrière hémato-encéphalique
- . qu'il joue peut-être un rôle, certainement complexe, dans les phénomènes de déclenchement du sommeil paradoxal.

Ce facteur est, bien entendu, toujours activement étudié à l'heure actuelle.

4 Travaux de Borbély et collaborateurs

Ils étudient en 1976 (191) les effets de transferts de liquide céphalo-rachidien chez des rats soumis à un programme d'éclairement (comprenant alternativement une phase diurne et une phase nocturne de 12 heures chacune) et montrent que l'injection intraventriculaire à des rats normaux pendant la période nocturne (où ils sont plus actifs) de liquide céphalo-rachidien prélevé chez des rats donneurs pendant leur période diurne (où ils sont moins actifs) provoque, chez les premiers, une diminution significative de l'activité motrice pendant les deux heures qui suivent l'injection. Au contraire, l'injection de liquide céphalo-rachidien prélevé chez des rats en phase nocturne (activité maximale) s'accompagne chez des receveurs en phase diurne (activité minimale) d'une augmentation significative de l'activité motrice pendant l'heure qui suit l'injection. Ils remarquent que des transferts de liquide céphalo-rachidien de donneurs à receveurs placés dans les mêmes conditions d'éclairement ou d'obscurité ne sont au contraire suivis d'aucune modification significative de l'activité motrice.

Ils concluent alors que des facteurs hu
moraux peuvent intervenir dans la régulation
des niveaux d'activité motrice et de vigilance
chez le rat.

5_ Travaux de Drucker-Colin et col.

Ils utilisent, chez le chat, la méthode
des canules "push-pull" (système de perfusion
locale constitué de deux canules -une d'injec-
tion et une d'aspiration- implantées stéréota-
xiquement, qui permettent d'injecter et de re-
cueillir, au niveau de différentes structures
cérébrales, des liquides "neutres" -liquide cé
phalo-rachidien de synthèse, sérum physiologi-
que- selon des débits rigoureusement égaux,
après que ceux-ci aient "baigné" la formation
nerveuse étudiée).

Ils montrent alors que des perfusats
ainsi recueillies au niveau de la formation ré-
ticulée mésentencéphalique de chats "donneurs" en
dormis sont capables, après injection immédia-
te par le même procédé au niveau de la forma-
tion réticulée mésentencéphalique de chats "rece-
veurs" éveillés, d'induire chez ces derniers,
un état de sommeil lent qui apparaît plus rapi-
dement et dure plus longtemps que dans les con
ditions normales. Ils pensent alors qu'un fac-
teur hypnogène a pu être transmis par le perfu-
sat (47, 49).

Quelques années plus tard (1975) l'uti-
lisation de canules "push-pull" au niveau de
la formation réticulée mésentencéphalique de chats
implantés chroniquement avec des électrodes
corticales et musculaires, leur permet d'étu-
dier pendant des périodes de 24 heures les va-
riations de la composition des liquides de per
fusion en fonction des états de veille ou de
sommeil présentés par les animaux étudiés. Ces
travaux mettent alors en évidence l'existence

d'une étroite corrélation entre l'augmentation des taux de protéines des perfusats et l'entrée des animaux en sommeil paradoxal (51). De plus la concentration protéique de ces perfusats se révèle significativement plus élevée que celle de perfusats réalisés lors de l'éveil (48).

L'année suivante, les mêmes dispositifs expérimentaux (chats chroniquement implantés avec des canules "push-pull" et des électrodes permettant des enregistrements électroencéphalographiques et électromyographiques) et des méthodes analytiques de haut niveau (chromatographie en phase gazeuse) permettent à ces auteurs de montrer que les perfusats recueillis pendant le sommeil paradoxal renferment, à la différence des perfusats recueillis pendant l'éveil, deux protéines d'un poids moléculaire de 45.000 et 73.000 daltons (197). Ils suggèrent alors que des polypeptides de taille plus ou moins importante participent à la régulation du sommeil paradoxal.

D'autres preuves confirmant le rôle des protéines dans les mécanismes du sommeil paradoxal ont été apportées récemment (1980) par des travaux de la même équipe.

Dans un premier temps, il a été montré que l'administration d'anticorps (obtenus chez le lapin) dirigés contre des protéines recueillies par la méthode des canules "push-pull" au niveau des formations réticulées de plusieurs chats, s'accompagne chez des chats normaux d'une diminution spécifique du sommeil paradoxal alors que les taux de sommeil lent demeurent inchangés. Cette diminution s'explique selon Drucker-Colin et collaborateurs, par une fréquence d'apparition plus faible des phases paradoxales par rapport aux conditions normales. Ils signalent également une forte diminution de certains phénomènes phasiques caracté-

motrices du sommeil paradoxal (activités des fibres multiples, d'où à-dire multiplicité des secouilles occipitales et mouvements rapides des yeux) lors de ces expérimentations (32). Ces effets ne semblent pas être à une action non spécifique des complexes protéiques isolés, mais très car:

• L'administration d'anticorps anti-aldose ou anti-protéines sériques chez le chat ne s'accompagne d'aucun effet.

• L'incubation préalable des anticorps "anti-formation protéique disséminée" avec des protéines prélevées au niveau de certains sites structuraux extrinsèques, lors de leur administration à des chats normaux, ne modifie la totalité des effets précités.

Dans un second temps, l'utilisation de doses variées d'anticorps spécifiques de la synthèse protéique chez le chat permet à ces mêmes auteurs de décrire des effets identiques à ceux envisagés précédemment illustrés par:

• une diminution du temps total consacré au sommeil paradoxal, sans modification des durées du sommeil lent, par diminution de la fréquence d'apparition (33).

• une absence presque totale, pendant les phases de sommeil actif, de "décharges unitaires multiples" (activité EEG).

6. Travaux de Jurek et collaborateurs

En 1973, ces auteurs découvrent fortuitement, à la faveur d'une étude systématique du sommeil chez un animal d'expérience que l'administration de calomel réduit à la dose de 10 mg/kg la durée du sommeil paradoxal pendant certaines heures.

Les investigations plus précises réalisées par la suite

. que la durée de suppression totale du sommeil paradoxal croît avec la dose de chloramphénicol utilisée (20 heures pour 250 mg/Kg, 27 heures pour 330 mg/Kg)

. que le sommeil lent est significativement diminué lors d'administration de doses importantes (330 mg/Kg) de chloramphénicol

. que l'administration à des chats d'un analogue du chloramphénicol -le thiamphénicol- à des doses identiques (165, 250 et 330 mg/Kg) ne s'accompagne d'aucun effet significatif sur le sommeil des sujets ainsi traités

. enfin que l'utilisation de penicilline (300.000 unités par Kg), de tétracyclines (165 mg/Kg), d'oléandomycine (165 et 250 mg/Kg) et d'erythromycine (165 mg/Kg) n'entraîne aucune variation des cycles veille-sommeil des animaux soumis à ces traitements.

Le chloramphénicol est classiquement décrit comme un inhibiteur de la synthèse protéique; il est alors suggéré que cette particularité pourrait être à l'origine de son action suppressive sur le sommeil paradoxal. Cependant l'inactivité du thiamphénicol, pourtant doué des mêmes propriétés d'inhibition de la synthse protéique, demeure inexpliquée (106).

K. Kitahama et J. L. Valatx confirment, la même année ces données et montrent que chez la souris

. l'administration de chloramphénicol (per os) à 9 heures du matin, aux doses de 0,25 à 2 g/Kg, supprime le sommeil paradoxal pendant 2 à 4 heures et que l'administration de la même substance à la dose de 1 g/Kg à 17 heures a les mêmes effets pendant 7 heures.

. le sommeil lent est diminué pendant les deux premières heures qui suivent l'administration de l'antibiotique

. l'administration de thiamphénicol est, comme chez le chat, sans effet sur les cycles veille-sommeil des animaux étudiés.

Pour ces auteurs l'action du chloramphénicol sur le sommeil pourrait être expliquée par une éventuelle action de métabolites provenant de la biotransformation de cette substance dans l'organisme (160).

En 1980, une série de travaux convergents met en évidence l'existence probable d'un facteur hypnogène impliqué dans les mécanismes de déclenchement du sommeil paradoxal. L'équipe de M. Jouvet montre tout d'abord que chez des chats rendus insomniaques par l'administration préalable de parachlorophénylalanine, l'injection intraventriculaire ou parentérale du précurseur immédiat de la sérotonine -le 5 hydroxytryptophane- s'accompagne d'une réapparition du sommeil lent et du sommeil paradoxal après des latences respectivement de 20 et 60 minutes. L'action hypnogène du 5 HTP administré par voie intraventriculaire confirme, dans un premier temps, le mode d'action central des indolamines.

D'autre part sachant que

. la latence de réapparition du sommeil paradoxal (60 minutes) est trop longue pour être expliquée par une action directe du 5 HTP sur les structures responsables de son apparition

. cette réapparition expérimentale du sommeil paradoxal est abolie par l'injection préalable de chloramphénicol (inhibiteur de la synthèse de certaines protéines cérébrales)

il est alors suggéré que les indolamines n'induisent pas directement le sommeil paradoxal mais provoquent la synthèse ou la libération d'un facteur responsable de son apparition (161).

Des travaux ultérieurs (1981) apportent d'ailleurs des conclusions qui vont dans le même sens. M. Sallanon et col. montrent en effet que l'infusion intraventriculaire de 250 μ l de liquide céphalo-rachidien de chats privés de sommeil paradoxal s'accompagne, chez des chats receveurs rendus insomniaques par l'administration préalable de PCPA, d'une réapparition du sommeil paradoxal avec une latence de 34 minutes (193). La brièveté de cette latence par rapport à celle observée lors d'injections parentérales ou intraventriculaires de 5 HTP semble confirmer:

- . qu'un facteur qui s'accumule dans le liquide céphalo-rachidien de chats privés sélectivement de sommeil paradoxal est capable de déclencher plus ou moins directement l'apparition de cette phase particulière du sommeil

- . que les indolamines, du fait de leur délai d'action notablement plus élevé, jouent un rôle indirect dans les mécanismes de déclenchement du sommeil paradoxal.

D'autre part, la similitude des délais de réapparition des états de sommeil après administration parentérale ou intraventriculaire de 5 HTP semble indiquer que les structures responsables de ces phénomènes sont au contact à la fois du liquide céphalo-rachidien et du sang. L'éventualité d'une action des indolamines au niveau des plexus choroïdes est alors envisagée. De nombreux arguments plaident en faveur de cette hypothèse. On sait en effet:

- . que ces structures sont capables de jouer un rôle sécrétoire

- . qu'elles possèdent une innervation sérotoninergique

- . que leur activité métabolique évaluée d'après la consommation de glucose augmente lors du sommeil lent (15).

Les travaux actuels s'orientent donc vers la démonstration d'une éventuelle sécrétion ou libération par les plexus choroïdes d'un facteur capable d'intervenir dans les mécanismes de déclenchement du sommeil paradoxal.

C Autres substances présumées hypno- gènes

1 La pipéridine

Il a été montré dès 1967 que cette amine volatile injectée par voie intraveineuse ou intrapéritonéale chez le rat ou la souris est capable d'induire une sédation et une prolongation significative du sommeil induit par les barbituriques (50).

En 1974, d'autres travaux montrent que cette substance s'accumule pendant le sommeil dans le cerveau de la souris (198).

L'année suivante Drucker-Colin et collaborateurs montrent, en utilisant la méthode des canules "pull-push" chez le chat, que des injections locales de pipéridine au niveau de la formation réticulée mésentencéphalique induisent chez ces animaux une réduction considérable des délais d'apparition des deux phases de sommeil ainsi qu'une augmentation très significative des taux de sommeil paradoxal (50).

De la même façon Yung-Feng Chang et col. montrent en 1981 que l'injection intrapéritonéale de lysine provoque chez le rat une augmentation significative du sommeil induit par un barbiturique (Hexobarbital). Ils concluent alors que la lysine, ou l'un des métabolites issus de sa biotransformation (dont la pipéridine), agit probablement directement sur le système nerveux central pour provoquer l'augmentation du sommeil observée

(25). Cependant, R. A. Nixon et col. montrent, quant à eux, que l'injection intraventriculaire de doses variées de pipéridine induit au contraire une activation électroencéphalographique et supprime complètement le sommeil lent pendant les 20 minutes qui suivent l'injection. Ils notent également que les taux de sommeil lent et d'éveil retournent à la normale pendant les 2 heures suivantes (149).

Ces arguments, complétés par la démonstration de l'absence de mécanismes de stockage, de recapture spécifique et d'un métabolisme rapide de cette substance, leur fait alors infirmer le rôle de neurotransmetteur hypnogène que des travaux antérieurs lui avaient attribué.

2 L'apomorphine

Il est montré en 1978 que cette substance provoque lors de son administration sous cutanée chez le rat

- . à forte dose (1 mg/Kg) une stéréotypie (répétition continuelle des mêmes gestes) et une diminution marquée du sommeil total

- . à faible dose (100 μ g/Kg ou moins) une augmentation marquée du sommeil (surtout importante pour le sommeil lent).

Il est également signalé que l'infusion de cette même substance à faible dose (80 μ g/Kg/heure) pendant 4 heures double, chez le rat, la durée des sommeils lent et paradoxal (127). Ces effets hypnogènes sont abolis lorsque les animaux sont préalablement traités par des neuroleptiques capables de bloquer spécifiquement les récepteurs dopaminergiques (tels que le pimozide, le L-sulpiride et le benzipéridol). Or on sait depuis 1966 que l'apomorphine est capable de stimuler les récepteurs sensibles à la dopamine.

Les auteurs concluent à l'existence dans le système nerveux central de récepteurs dopaminergiques, impliqués dans le sommeil, qui peuvent être mis en jeu par des faibles doses d'apomorphine.

Cianchetti et col. parviennent en 1980 aux mêmes conclusions (27). Ils montrent que chez l'homme les effets sur le sommeil de la perfusion intraveineuse d'apomorphine sont antagonisés par l'administration préalable de substances capables de bloquer les récepteurs dopaminergiques (Halopéridol et sulpiride). Cependant les effets induits par ces perfusions intraveineuses de faibles doses (non émetisantes) d'apomorphine durant 3 à 4 heures chez des sujets en sommeil nocturne normal, semblent différents de ceux précédemment décrits chez le rat. En effet ces auteurs font état:

- . d'une diminution significative du stade 4 (sommeil delta à ondes lentes) et du sommeil paradoxal pendant la perfusion

- . d'une augmentation significative des mêmes stades (phénomène de rebond) pendant les 4 heures qui suivent l'arrêt de la perfusion d'apomorphine.

Ces différences sont peut-être dues à des caractères particuliers de chacune des es pièces envisagées.

3 L'arginine-vasotocine

Les effets hypnogènes éventuels de ce nonapeptide synthétisé par la glande pinéale des mammifères ont été étudiés par Pavel et col. dès 1977. Ils montrent que chez le chat l'injection de quantités infimes (10^{-6} pg) d'arginine-vasotocine synthétique ou naturelle dans le IIIème ventricule, ou l'injection par voie intrapéritonéale de 1 μ g d'arginine-

vasotocine synthétique, s'accompagnent:

- . d'une induction de sommeil lent 5 minutes après l'injection

- . d'une suppression totale du sommeil paradoxal pendant les 5 heures d'enregistrement qui suivent l'injection (159).

Ces effets leur semblent spécifiques car ils remarquent:

- . qu'ils disparaissent totalement si l'arginine-vasotocine est préalablement mise en incubation avec de la trypsine

- . que l'injection, aux mêmes doses, d'arginine-vasopressine ou d'ocytocine synthétique, est incapable d'induire l'apparition de sommeil lent.

Des travaux ultérieurs (157,158) permettent à ces auteurs d'affirmer que ce peptide induit le sommeil lent et supprime le sommeil paradoxal en agissant sur des mécanismes sérotoninergiques. Cette théorie est étayée par les faits suivants:

- . l'administration de fluoxétine (inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine) augmente fortement le sommeil lent induit par l'arginine-vasotocine chez le chat

- . au contraire l'administration de méthergoline (un inhibiteur spécifique des récepteurs sérotoninergiques) empêche totalement l'induction de sommeil lent par l'arginine-vasotocine

- . en fin des doses très faibles d'arginine-vasotocine, inefficaces chez le chat par voie intraventriculaire, deviennent capables lorsqu'elles sont associées à des petites doses de 5 hydroxytryptophane, d'induire du sommeil lent et de supprimer le sommeil paradoxal.

Cependant, de nombreux travaux vont remettre en question ces résultats. Ainsi en 1979 Coculescu et col. (28) montrent que chez l'homme :

- . des injections sous cutanées d'arginine-vasotocine augmentent significativement le sommeil paradoxal au dépend du sommeil lent et que cet effet ne dépend pas de la dose utilisée

- . des injections ou des perfusions intra veineuses de différentes doses d'arginine-vasotocine ne produisent aucun signe clinique de sommeil.

A la vue de ces effets peu marqués et opposés à ceux décrits chez l'animal, ils concluent que l'arginine-vasotocine n'est pas un facteur humoral capable d'induire par voie sanguine le sommeil lent ou le sommeil paradoxal.

L'année suivante, W. B. Mendelson et col. étudient chez le rat les effets d'injections intrapéritonéales de différentes doses d'arginine vasotocine (126). Ils ne notent aucune variation des taux de sommeil ni aucune modification comportementale après l'injection de $0,5 \mu\text{g/Kg}$ d'arginine-vasotocine (dose comparable à celles utilisées par Pavel et col.). L'utilisation d'une dose 100 fois plus forte s'accompagne d'une diminution significative des délais d'apparition du sommeil paradoxal, mais reste sans action sur le sommeil lent et, pendant les 2 heures qui suivent l'injection, sur le sommeil paradoxal (une diminution de ces taux s'observe cependant à partir de la troisième heure jusqu'à la fin de la quatrième heure). Enfin des doses 1000 fois supérieures à la dose initiale ($500 \mu\text{g/Kg}$) provoquent des effets toxiques illustrés par la mort de 4 animaux sur 5.

La même année, Borbély et col. (201) montrent que l'injection chez le rat de faibles doses d'arginine-vasotocine dans les ventricules cérébraux ne s'accompagne d'aucune augmentation

des taux de sommeil et concluent que l'arginine vasotocine n'a rien d'un facteur hypnogène spécifique.

D. Commentaires

L'étude des principaux travaux se rapportant à la transmission humorale du sommeil montre que de nombreuses substances peuvent provoquer lors de leur administration à des animaux d'expérience l'apparition d'effets hypnogènes peu ou pas spécifiques. Cependant parmi tous ces "candidats" à la transmission humorale du sommeil le "DSIP" de Monnier, le facteur "S" de Pappenheimer et le "SPS" de Nagasaki semblent être les substances qui sont à l'heure actuelle les mieux connues et les mieux étudiées.

L'observation de leurs propriétés et des effets qu'elles sont capables d'induire (voir tableau 1) permet de séparer assez nettement le "DSIP" du facteur "S" et du "SPS".

En effet, les procédés d'isolement du facteur "S" et du "SPS" comprennent des méthodes d'ultrafiltration qui éliminent spécifiquement toutes les molécules dont le poids moléculaire est supérieur à 700 daltons. Dans ces conditions le "DSIP", même s'il est présent dans le liquide céphalo-rachidien ou le tissu cérébral d'animaux privés de sommeil ne peut, du fait de son poids moléculaire (849 daltons), être présent dans les matériaux purifiés par Pappenheimer ou Nagasaki. Par contre "SPS" et facteur "S" ont des limites de poids moléculaire voisines, et leurs effets de longue durée sur le sommeil et l'activité motrice semblent relativement comparables.

Il apparaît alors possible que facteur "S" et "SPS" soient les dénominations différen-

tes d'une même substance ou de 2 substances très voisines l'une de l'autre. La détermination, dans les mois ou les années à venir, de leur structure moléculaire exacte permettra de répondre sans ambiguïté à cette question.

En ce qui concerne le "DSIP", des auteurs tels que Borbély mettent sérieusement en doute la spécificité de son pouvoir hypnogène. Afin d'éviter que des substances douées d'effets non spécifiques soient promues au rang de facteur hypnogène spécifique, cet auteur a proposé récemment 6 critères nécessaires et suffisants, garantissant selon lui, la spécificité de l'action hypnogène d'une substance. Pour lui un facteur présumé hypnogène devra remplir, pour être considéré comme tel, les conditions suivantes:

1) son administration devra s'accompagner d'une induction de sommeil nette et univoque.

2) il devra exister pour une gamme de concentrations précise, une relation dose - effet.

3) son action sur les états de sommeil devra être identique dans son décours et ses manifestations chez différentes espèces

4) il devra être présent dans l'organisme dans les conditions normales.

5) des variations endogènes de sa concentration, son turnover, etc., devront accompagner les cycles normaux de veille et de sommeil

6) enfin, sa structure chimique devra être connue (201).

A l'heure actuelle le facteur "S" de Pappenheimer semble remplir toutes les conditions exigées sauf la dernière. Le "SPS" de Nagasaki, doué de caractéristiques voisines semble encore insuffisamment connu. Seules les conditions 4 et 6 semblent applicables au

"DSIP" de Monnier (ainsi qu'à l'arginine-vaso-
tocine).

TABLEAU 1.: Caractéristiques des 3 principaux facteurs hypnogènes connus

	DSIP (Monnier)	Facteur "S" (Fappenheimer)	"SPS" (Nagasaki)
Origine	Sang	Liq. céphalo-rachidien, tronc cérébral cortex, urine humaine (?).	Tronc cérébral
Sources	Lapin	Chèvre-mouton-bovins	Rat
Circonstances d'apparition	Sommeil artificiel induit par stimulation du thalamus ventromédial	Privation de sommeil (48 heures)	Privation de sommeil (24 heures)
Modes d'extraction	Rémo-dialyse	- Ultrafiltration (LCR) - Méthode "acide - acétone" (cerveau)	Dialyse
Nature chimique	Nonapeptide	Peptide	Peptide

TABLEAU 1 (suite)

Poids moléculaire	849	350 - 500	350 - 700
Espèces sensibles	Rat - Chat - Lapin (Monnier) Souris (Nagasaki)	Rat - Chat - Lapin Sagouin	Rat - Souris
Voies d'admini- stration permettant l'observation d'effets	Voies intraventricu- laire et intraveineu- se: rat, chat, lapin. Voie intrapéritonéa- le: souris.	Voie intraventricu- laire (Voie intrapérito- néale inefficace)	Voie intraventricu- laire: souris. Voie intrapéritonéa- le: rat, souris.
EFFETS			
Augmentation sommeil lent	Oui (rat, chat, le- pin, souris) Non (rat) (Borbély)	Oui	Oui
Diminution ac- tivité motrice	Idem	Oui	Oui
Délai d'apparition	30 à 60 min.	2 à 3 heures	1 heure 30
Durée	3 à 6 heures	5 hs et + (6-12hs rat)	12 heures

TABLEAU 1 (fin)

Augmentation sommeil paradoxal	Oui (chat)	Non	Oui
Délai d'apparition	2 heures 30		9 hs 30 (si inj. 19h) 3 hs (si injec. 9h)
Durée	4 heures et +		12 heures et +
Augmentation voltage des ondes lentes delta (1-4 Hz)	Oui	Oui	
Délai d'apparition	30 à 60 min	2 heures	
Durée	10 min	5 heures et + (6 à 12 hs rat)	
Relation dose - effet	Non	Oui	Oui

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I

MATERIEL ET METHODES

A Animaux d'expérience

1 Espèce

Nous avons utilisé pour cette étude 8 brebis d'un âge compris entre 6 et 8 ans, d'un poids variant de 46 à 60 Kgs. Cinq des sujets étaient de race "Préalpes du Sud", deux de race "Norfolk" et un de race "Rava".

Le choix de l'espèce ovine a été effectué pour plusieurs raisons:

- . La disponibilité des locaux et de matériel adaptés à la taille de cette espèce dans le laboratoire de Physiologie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, où elle est utilisée depuis de nombreuses années.

- . L'existence de techniques bien codifiées permettant une canulation chronique des ventricules cérébraux (151, 153, 182).

- . Le volume important occupé par le liquide céphalo-rachidien (20 - 25 ml) chez les petits ruminants et leur très bonne tolérance à des injections ou prélèvements intraventriculaires répétés (153).

- . La faible valeur des taux de sommeil paradoxal (2,5% du temps total d'enregistrement)(74) chez les ovins faisant de ces animaux des récepteurs de choix pour la mise en évidence de l'éventuel pouvoir hypnogène d'une substance.

- . L'existence de travaux antérieurs faisant état du pouvoir hypnogène du liquide

céphalo-rachidien de chèvres et de moutons (156) privés de sommeil, après son injection intraventriculaire chez le rat, le chat, le lapin et le sagouin (56, 109, 152, 154, 155).

. Le caractère, en général, doux et paisible de ces animaux.

2 Logement

En dehors des périodes expérimentales les animaux sont au pâturage. Une semaine avant leur préparation chirurgicale, deux d'entre eux sont déparasités puis placés, dans un local non insonorisé, dans des cages type "cages à métabolisme". Ils sont soumis au rythme d'éclairement naturel (fenêtre) et à une ambiance thermique maintenue constante (16 - 18°) par un système thermostatique (nous avons signalé dans la première partie comment des variations de la température ambiante pouvaient modifier les taux de sommeil paradoxal) (200, 208).

L'utilisation de cages à métabolisme permet:

. de limiter les mouvements des animaux et donc d'assurer l'intégrité des dispositifs d'enregistrement pendant des temps relativement longs.

. d'éviter une contention trop sévère qui pourrait défavoriser l'apparition du sommeil paradoxal (grande labilité de cette phase chez les ruminants)(203).

. de réaliser, grâce à un dispositif de contention simple, une privation sélective de la phase paradoxale du sommeil.

. de définir des conditions expérimentales "standardisées" et reproductibles, qui permettent la comparaison des données obtenues lors de l'utilisation d'animaux différents.

3_ Nourriture et abreuvement

Afin d'éviter toute erreur (oubli de distribution, variation des quantités distribuées, etc.) une alimentation à base de pellets de luzerne déshydratée et de foin est laissée continuellement à libre disposition. De la même façon, l'abreuvement se fait ad libitum.

Après, en moyenne, une semaine, les animaux se sont habitués progressivement à la présence d'un de leurs congénères dans le local d'expérimentation ainsi qu'à la vie en cage à métabolisme. L'entrée de l'expérimentateur dans le local ne s'accompagne plus de réactions d'inquiétude et de crainte qui se manifestaient pendant les premiers jours. La manipulation des animaux ne pose aucun problème.

Dans ces conditions, il est possible d'envisager, après une diète de 48 heures, la préparation chirurgicale des animaux.

B_ Préparation chirurgicale

1_ Anesthésie

Elle est réalisée grâce à l'injection à la demande, par voie intraveineuse, d'une solution à 1% de thiopental sodique (Nesdonal N.D.). Il n'y a jamais de prémédication. Comme le montre le tableau n° 3, la sensibilité des brebis à cet anesthésique s'est révélée extrêmement variable d'un sujet à un autre.

Les durées d'anesthésie, relativement longues lors des premières interventions (4 hs 30 à 5 hs) ont été, petit à petit, du fait d'une amélioration des techniques opératoires, réduites de façon importante. Il est intéressant de signaler qu'assez paradoxalement les

TABLEAU 3: Conditions de l'anesthésie

Numéro de la brebis	Poids (Kg)	Dose totale de Thiopental utilisée(g)	Durée de l'anesthésie
1	58	3,5	4 h 30
2	60	4	4 h 30
3	55	3	4 h 30
4	60	5,5	5 h
5	48,5	2,5	2 h 30
6	55	3	3 h 10
7	46	2,5	3 h 15
8	47	1	3 h 30

deux seuls décès post-opératoires (24 heures après l'intervention) enregistrés se sont produits pour les animaux n° 4 et 5 ayant respectivement subi la plus longue et la plus courte anesthésie.

2 Préparation des animaux

Après anesthésie, l'animal est placé en decubitus sterno-abdominal et la tête est immobilisée dans un appareil stéréotaxique de telle sorte que la ligne joignant la crête nuchale à la crête orbitaire de l'os frontal soit horizontale.

Le crâne de l'animal est rasé, nettoyé au savon liquide, dégraissé à l'aide d'alcool-éther et enfin soigneusement désinfecté à la teinture d'iode avant la mise en place des champs opératoires.

3 Canulation chronique des ventricules latéraux

La morphologie crânienne très variable selon la race, et pour une même race selon le sujet, nous fait écarter l'utilisation de l'appareil stéréotaxique pour l'implantation des canules. De nombreux auteurs ont décrit la possibilité, en suivant des repères anatomiques simples, d'implanter facilement chez le mouton des canules intraventriculaires (151, 153, 182). La relative imprécision de telles méthodes est largement compensée par le volume important des ventricules latéraux chez cette espèce (4 à 12 cm³) (153).

Après incision médiane du scalp sur environ 8 cm, la lame périostée crânienne est ruginée; une trépanation à l'aide d'une fraise électrique est alors pratiquée au niveau de l'os frontal: le point d'élection se situe 1 cm en avant de la suture fronto-pariétale et 5 mm à droite ou à gauche de la suture médio-frontale (voir figure 8).

Le trou ainsi réalisé permet d'introduire verticalement une canule munie d'un mandrin (voir figure 7) qui va franchir successivement les méninges et le cortex cérébral pour déboucher enfin dans le ventricule latéral. Quand la canulation est réussie, le retrait du mandrin s'accompagne de l'apparition de liquide céphalo-rachidien au niveau de l'orifice de la canule. On vérifie alors que son écoulement est augmenté par la compression des veines jugulaires. Il est possible également, comme cela a été pratiqué sur la brebis n° 4, de vérifier la bonne implantation de la canule en injectant une substance radio-opaque dans les ventricules latéraux.

La longueur des canules utilisées (me-

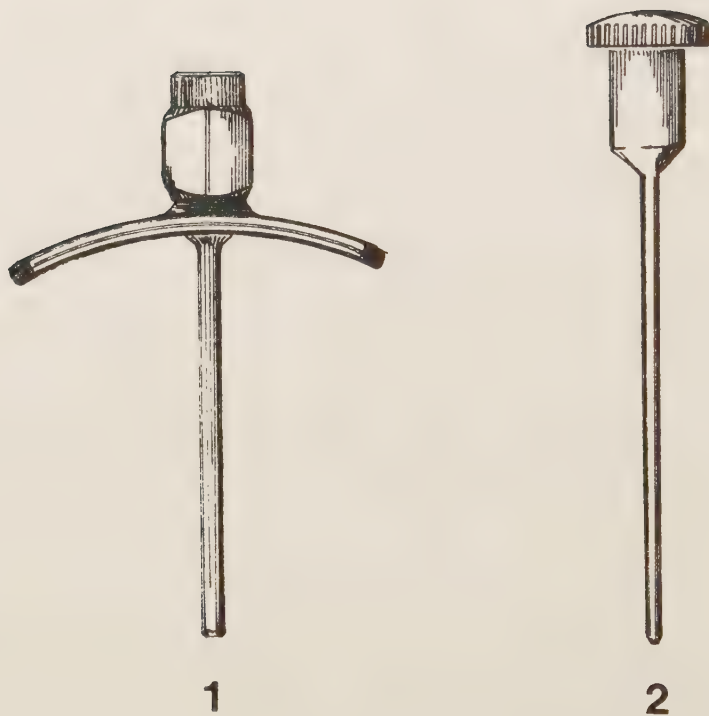


**fig.7: Canule ventriculaire (1)
et son mandrin (2)**

sirée de la surface du crâne jusqu'à l'intérieur du ventricule)(voir figure 7) varie de 25 à 30 mm. Au total, nous avons utilisé pour les 8 animaux:

- . une canule de 25 mm
- . trois canules de 26 mm
- . une canule de 27 mm
- . deux canules de 28 mm
- . une canule de 30 mm

La canule est ensuite fixée solidement au crâne par l'intermédiaire de deux vis en acier inoxydable et sa base est noyée dans de la résine acrylique. Une deuxième canule est alors implantée de la même façon dans l'autre ventricule. Les prélèvements de liquide céphalo-rachidien sont aisés pendant, en moyenne, un mois après l'intervention. Par la suite, les phénomènes inflammatoires, provoqués par la présence continuelle d'un corps étranger dans le ventricule, aboutissent à la formation de "membranes" qui obstruent plus ou moins celle-ci (153). Les prélèvements deviennent alors difficiles ou impossibles mais les injections sont toujours réalisables (les membranes jouent le rôle d'un "clapet").

Certains auteurs (153) signalent que la perfusion journalière de solutions concentrées d'héparine permet de ralentir l'évolution des phénomènes inflammatoires et de conserver la perméabilité de la canule pendant des temps beaucoup plus longs. Craignant que l'injection d'une substance dans le liquide céphalo-rachidien ne soit à l'origine de phénomènes non spécifiques, nous avons préféré assurer la perméabilité de la canule par l'utilisation d'un mandrin d'une longueur légèrement supérieure à celle de cette dernière.

Dans ces conditions, la perméabilité spontanée de la canule a été conservée pendant 15 jours dans le cas le moins favorable (tre-

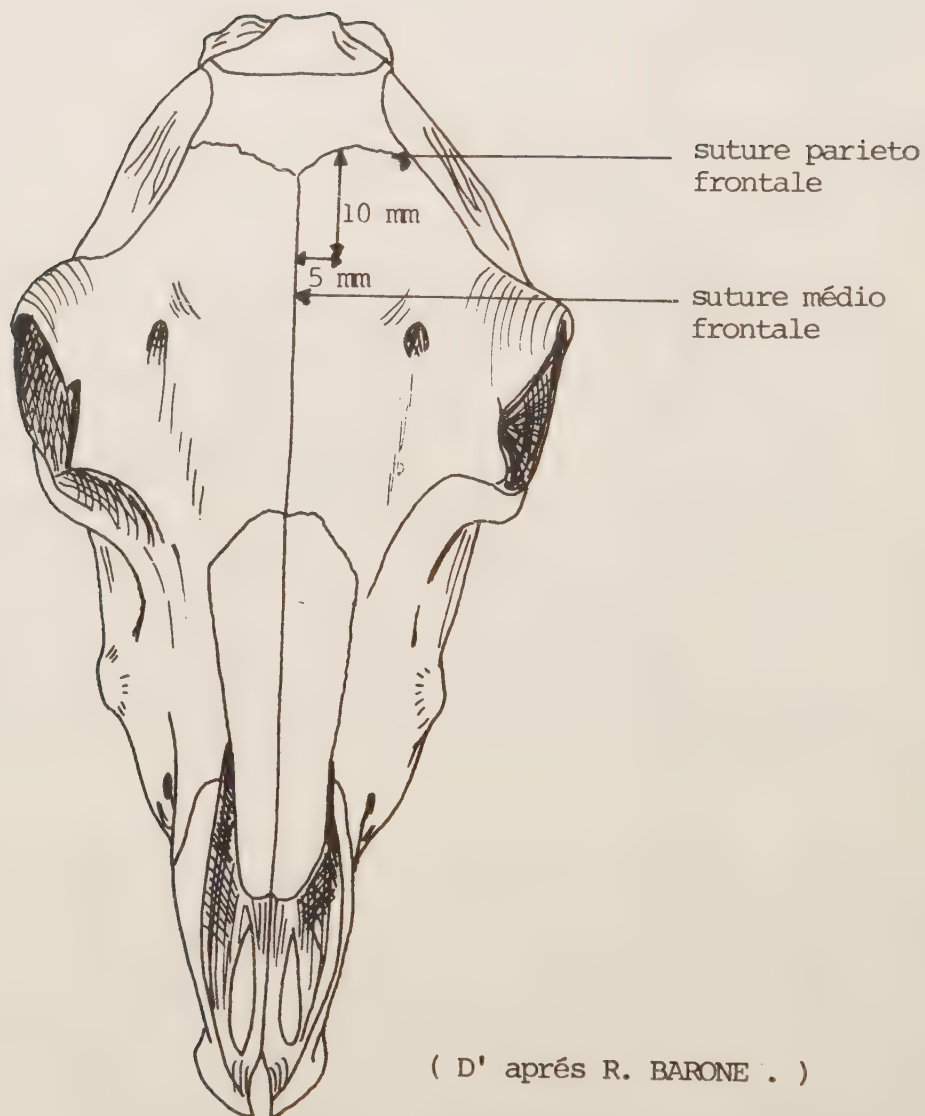


Fig . 8 : Lieu d' implantation de la canule
ventriculaire .

bis n° 6) et plus d'un an dans le cas le plus favorable (brebis n° 1, qui nous permet encore à l'heure actuelle, assez exceptionnellement, par simple retrait du mandrin et abaissement de la tête ou compression des jugulaires, d'obtenir du liquide céphalo-rachidien plus de 400 jours après l'opération).

Enfin, il est possible, lorsque l'obtention spontanée de liquide céphalo-rachidien de vient difficile, d'introduire dans l'orifice de la canule un cathéter en polyéthylène muni d'un mandrin souple de façon à franchir l'obstacle constitué par les fausses membranes. Dans ces conditions, l'obtention de liquide céphalo-rachidien peut être prolongée pendant plusieurs mois.

Les canules utilisées doivent être munies de mandrins rigoureusement étanches. En effet, dans le cas contraire, l'augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien, qui se produit lorsque l'animal baisse la tête, suffit à repousser partiellement le mandrin et à provoquer la sortie du liquide céphalo-rachidien. Dans ces conditions, une contamination microbienne rétrograde s'effectue rapidement et l'animal présente en quelques jours des signes cliniques d'encéphalite (brebis n° 2) et doit être euthanasié (barbituriques).

4_ Pose d'électrodes corticales et musculaires

Elle s'effectue après la pose des deux canules ventriculaires et doit tenir compte de leur lieu d'implantation (voir figure 8 bis). Les électrodes corticales sont constituées de vis en acier inoxydable implantées au travers de la paroi crânienne de façon à ce que leur extrémité soit juste au contact de la dure mère. Elles sont ensuite connectées, par l'intermédiaire de fil d'argent électriquement isolé, à une prise de connections.

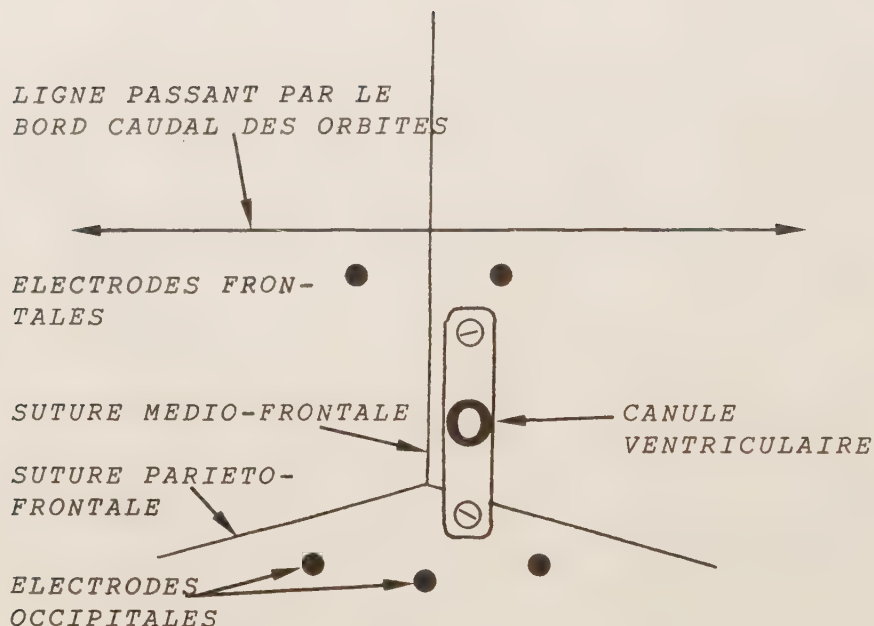


FIG.8:bis :SCHEMA D'IMPLANTATION DES ELECTRODES CORTICALES ET DE LA CANULE VENTRICULAIRE. (Région fronto-pariétale de la voûte crânienne vue de dessus)

L'activité électrique musculaire est en enregistrée à l'aide de 4 électrodes plates en étain implantées profondément dans la masse des muscles cervicaux dorsaux après tunnelisation sous cutanée. Ces dernières sont ensuite reliées à la prise de connections et l'ensemble est noyé dans de la résine dentaire acrylique.

Un tel dispositif est resté intègre et efficace pendant 8 à 16 semaines sur 4 des animaux utilisés (la prise de connections de la brebis n° 8, opérée depuis 4 mois, est toujours en place à l'heure actuelle).

La déconnection par arrachement de la prise est l'un des risques liés à l'utilisation d'animaux dépourvus de cornes (protections naturelles dont la solidité peut être mise à profit dans de telles expériences). Cependant la modification du positionnement de la prise de connection nous a permis récemment de résoudre ce problème (cf brebis n° 8).

5 Réanimation et soins post-opératoires

La perte consécutive de 2 animaux dans les 24 heures suivant l'intervention (brebis n° 4 et 5) nous a conduit à mettre en oeuvre, lors des opérations suivantes, un traitement facilitant la récupération des opérées, basé sur la perfusion intraveineuse

- . de 500 ml d'un soluté d'acides aminés et de sorbitol (Trophysan N.D.)
- . de 5 ml de nicéthamide (Coramine N.D.) (analeptique cardiorespiratoire et stimulant du système nerveux central)
- . de vitamine C (2 g) (Vitascorbol N.D.)
- . d'acétyl-salicylate de lysine (10 g) (Vétalgine N.D.) (antalgique et anti-inflammatoire).

Dans ces conditions, les animaux se ré-

veillent rapidement et sont debout dans les heures qui suivent la fin de l'anesthésie, sans présenter aucun signe de choc opératoire. Ils sont soumis, pendant les 4 jours suivants, à une antibiothérapie à base de Triméthoprime et sulfamides (le chloramphénicol étant soigneusement évité) (106), antibiotiques n'inhibant pas la synthèse protéique (61).

C Méthodes d'enregistrement

Les données électroencéphalographiques et électromyographiques sont recueillies sur un électroencéphalographe REEGA MINIHUIT ALVAR. Un câble multiconducteur isolé et blindé est connecté à la prise fixée sur le crâne des brebis et les relie au panneau d'entrée de l'appareil. Les animaux, le plancher métallique des cages et l'appareil d'enregistrement sont reliés à la terre, ce qui permet l'obtention de tracés dépourvus de parasites.

Le déroulement du papier s'effectue à la vitesse de 2,5 mm par seconde, ce qui permet des enregistrements de longue durée et une interprétation facile des tracées (voir figures 9 à 14).

L'enregistrement des phénomènes électro-physiologiques se fait selon le mode bipolaire:

- . dérivations fronto-occipitales droite et gauche pour l'électroencéphalogramme
- . dérivations bipolaires entre deux électrodes musculaires pour l'électromyogramme.

L'étalonnage d'amplitude ($50 \mu\text{V}$) est réalisé au début de chaque enregistrement. Le gain des amplificateurs est adapté aux caractéristiques du signal. Les constantes de temps utilisées sont de 0,1 s pour l'électromyogramme et de 0,3 s pour l'électroencéphalogramme.

D Analyse des tracés

L'analyse des tracés est réalisée visuellement. En effet, les critères visuels qui permettent, sur un tracé polygraphique réalisé à faible vitesse, de différencier éveil, sommeil lent et sommeil paradoxal ne sont pas ambigus (voir fig. 9 à 14).

D'autre part, notre travail s'intéresse à des variations significatives des taux de sommeil lent et de sommeil paradoxal. Dans ces conditions, l'utilisation de méthodes sophistiquées, comme l'analyse numérique (116), capables de déceler des modifications discrètes de l'activité cérébrale, nous paraît relativement disproportionnée et d'une précision inutile ici.

De plus l'existence d'artefacts mastica-toires au niveau de l'électroencéphalogramme lors de la rumination poserait vraisemblablement un problème quant à la valeur de telles mesures.

E Protocole expérimental

1 Enregistrements témoins

Ils sont réalisés au minimum une semaine après l'intervention chirurgicale, alors que les animaux ont parfaitement récupéré, pendant des périodes de 24 heures et permettent de connaître l'importance relative des différents états de vigilance présentés par des krebis placées en cage à métabolisme.

Nous avons pu ainsi enregistrer respectivement 9 et 13 périodes témoins pour les brebis n° 3 et n° 7.

2 Privation de sommeil

A partir des travaux de Piéron, l'étude du sommeil s'est accompagnée de la mise au point de nombreuses méthodes de privation. Ainsi ce dernier réalise, dès 1907, la première privation expérimentale de sommeil. Afin de provoquer l'accumulation "d'hypnotoxines" il em pêche des chiens de dormir (pendant 10 à 11 jours) "...en les confiant pendant la nuit à un veilleur général de l'asile de Villejuif qui les emmène dans ses rondes à l'intérieur des quartiers et ne les laisse pas se reposer et en les faisant attacher pendant le jour par une chaîne trop courte pour qu'ils ne puissent s'étendre (des excitations répétées d'un certain nombre de personnes empêchant l'engourdissement" (162).

Cette méthode, simple et apparemment efficace, présente cependant un inconvénient majeur: les animaux doivent être continuellement surveillés par l'expérimentateur et la durée de la privation est alors étroitement dépendante de la capacité de résistance à l'endormissement de ce dernier.

C'est pourquoi des procédés variés de privation instrumentale de sommeil ont été rapidement mis au point chez différentes espèces. Ces procédés aboutissent à une privation sélective, partielle ou totale du sommeil. La privation sélective supprime un des états particulier du sommeil (le plus souvent le sommeil paradoxal).

Ainsi il est possible de réaliser une privation totale de sommeil (sommeil lent et sommeil paradoxal) chez des rats en les réveillant

- . par un choc électrique dès qu'ils s'endorment (146)

- . par des stimulus tactiles dès que les

signes du sommeil apparaissent sur leur électroencéphalogramme (209).

On peut également réaliser une privation sélective de sommeil paradoxal et une privation partielle de sommeil lent en plaçant les animaux dans des cages qui sont animées d'un mouvement alternatif comme le balancier d'une pendule ("pendulum technique") (210).

Chez le chat, la privation sélective de sommeil paradoxal peut s'obtenir en plaçant le sujet sur un petit support entouré d'eau, de taille insuffisante pour permettre un relâchement musculaire complet: dès que l'animal se relâche, sa tête touche l'eau et il se réveille (75, 81)(méthode de "la piscine"). On peut ainsi priver totalement un chat de sommeil paradoxal pendant 17 jours (75). Cette méthode peut être également utilisée chez le rat (62). Il est possible de priver un chat totalement de sommeil (sommeil lent et sommeil paradoxal) en utilisant l'ouverture des yeux comme critère d'éveil.

Dans ces conditions, des stimulations externes (voix, attouchements, jeu, changement de cage, etc.) et l'utilisation d'un tapis roulant aboutissant à une piscine permet d'empêcher la survenue de toutes les phases du sommeil pendant 12 ou 24 heures (207).

Chez les ruminants, la privation sélective de sommeil paradoxal est réalisable

- . par l'utilisation d'un système automatique qui déclenche un signal sonore et envoie un choc électrique léger à l'animal dès que celui-ci se relâche (privation de 72 heures chez la chèvre) (56)

- . par l'utilisation de cordes passant à une vingtaine de centimètres sous le thorax et l'abdomen, qui empêchent le decubitus et

donc l'atonie musculaire nécessaire au sommeil paradoxal. Ruckebusch parvient dans ces conditions à empêcher la survenue de cette phase chez des bovins pendant des périodes supérieures à deux semaines (quelques heures de repos sous surveillance électroencéphalographique évitent alors à l'animal une fatigue physique trop intense). Cet auteur signale que les chevaux, grâce à leurs dispositions anatomiques particulières (accrochement de la rotule) sont capables de supporter une station debout imposée pendant des périodes de plus de trois mois! (181).

Pour réaliser une privation sélective de sommeil paradoxal, nous avons adapté cette dernière méthode à l'espèce ovine. Deux cordes sont fixées sur les parois de la cage à métabolisme où se trouve l'animal et passent à environ 10 cm sous le thorax et l'abdomen. Elles empêchent le decubitus pendant 60 heures. L'enregistrement concomitant de l'électroencéphalogramme et de l'électromyogramme montre que dans ces conditions, le sommeil paradoxal disparaît pratiquement totalement; il existe cependant quelques courtes périodes d'entrée en sommeil paradoxal" qui nous obligent donc à parler de privation partielle, bien qu'importante, de sommeil paradoxal. Les autres effets de cette privation seront présentés dans le chapitre "Résultats" (voir plus loin).

L'utilisation d'un capteur de pression relié à l'une des cordes permet de constater qu'en dehors de courtes périodes (entrées en sommeil paradoxal) celles-ci ne sont jamais utilisées comme moyen de soutien par les animaux (leur position basse et leur faible diamètre rendent, en effet, une telle utilisation inconfortable et douloureuse).

3 Transferts de liquide céphalo-rachidien

Ils s'effectuent selon le protocole ex périmental suivant.

L'enregistrement des états de vigilance de l'animal receveur débute 24 heures avant le transfert et se poursuit 48 heures après. Le transfert de liquide céphalo-rachidien est réalisé après 60 heures de privation partielle de sommeil paradoxal chez un animal donneur. Toutes les interventions réalisées sur les canules se font dans les conditions d'asepsie les plus rigoureuses possibles.

Le prélèvement est réalisé à l'aide d'une seringue stérile qui permet de prélever lentement 2 ml de liquide céphalo-rachidien en environ 15 minutes. Un prélèvement plus ra pide pourrait être effectué mais il semble op portun de respecter grossièrement la vitesse de formation normale du liquide céphalo-rachi dien (150 μ l/min) (153).

Celui-ci est ensuite injecté sans délai dans les mêmes conditions d'asepsie à la brebis receveuse avec une vitesse d'injection comparable (injection de 2 ml en 14 - 15 min. soit un débit d'environ 150 μ l/min) de façon à ne pas induire de phénomènes non spécifiques. Cependant, il convient de faire remarquer que lors du transfert n° 1 le liquide céphalo-rachidien prélevé a été injecté relativement ra pidement à l'animal receveur (2 ml en 2 minutes). Aucune réaction n'a été observée lors de cette injection ce qui laisse supposer que ce genre d'intervention est très bien toléré par le mouton.

Au total 6 transferts ont été réalisés:

. deux d'entre eux sont inexploitables du fait des déchirements accidentels du papier

d'enregistrement pendant la nuit

. deux ont été réalisés avec du liquide céphalo-rachidien provenant d'une brebis privée de sommeil paradoxal pendant 60 heures, un autre après 48 heures de privation

. enfin, un transfert a été effectué avec du liquide céphalo-rachidien de brebis non restreinte.

CHAPITRE II

RÉSULTATS

Le travail présenté ici ne prétend pas être complet et totalement démonstratif. Il est en fait l'illustration de la mise au point de différentes méthodes expérimentales et indiquée, à la faveur de quelques transferts de liquide céphale rachidien d'animaux privés de sommeil paradoxal qu'une étude plus poussée et portant sur un grand nombre d'animaux peut être (et sera) envisagée dans cette direction.

A_ Particularités des états de vigilance chez la brebis en cage à métabolisme

1_ Résultats

a) Le sommeil lent

L'examen des enregistrements témoins réalisés pendant 13 jours chez la brebis n°7 révèle

- . que le sommeil lent (stade II) est tout à fait compatible avec la rumination (voir fig.9,10 et 11)

- . qu'il survient souvent au cours d'une période de rumination, en se substituant progressivement à l'état d'éveil ou d'éveil "relaxé" (voir figure 10)

- . qu'il est caractérisé par une répartition horaire extrêmement variable d'un jour sur l'autre (voir hypnogramme 1 à 10)

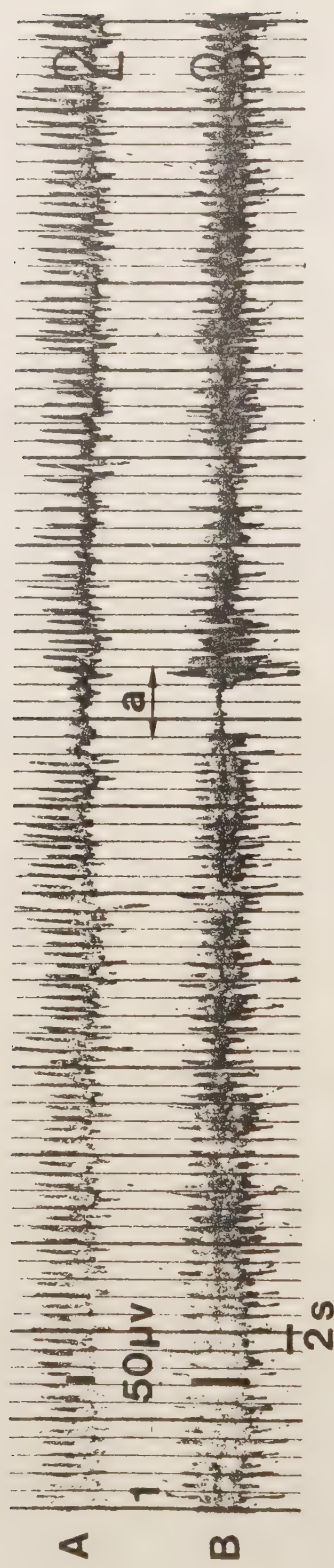


FIGURE 9: Signes électrophysiologiques de l'éveil et du sommeil lent pendant la rumination chez la brebis.

A = Electroencéphalogramme (Dérivation fronto occipitale droite)
 B = Electromyogramme (muscles de la nuque)

1) A = Activité électrique corticale rapide et de bas voltage, à laquelle se superposent des artéfacts dus à la mastication mérycique, qui disparaissent lors de la phase de déglutition et de régurgitation (a).

B = Electromyogramme montrant également des artéfacts de mastication

2) A = Activité électrique corticale lente et de haut voltage qui masque les artéfacts de mastication (toujours visibles en B) et qui ne s'interrompt pas pendant la phase de déglutition et de régurgitation (b).

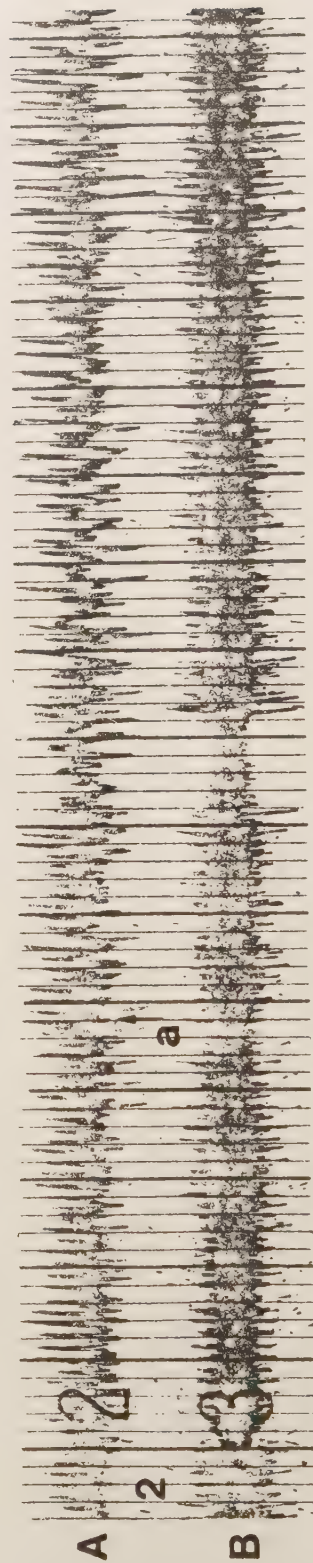
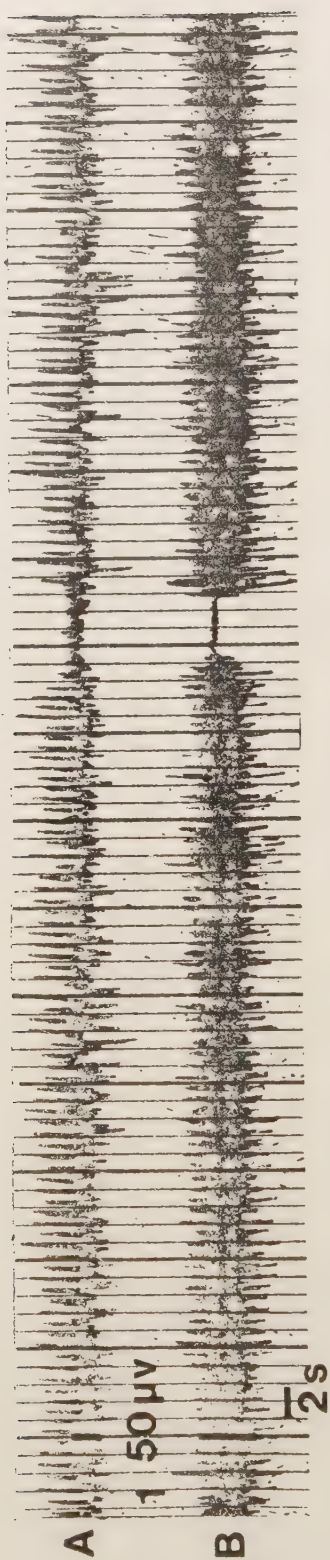


FIGURE 10: Signes électrophysiologiques du passage progressif de l'état d'éveil à l'état de sommeil lent pendant la rumination chez la brebis.

A = Electroencéphalogramme (Dérivation fronto-occipitale droite)

B = Electromyogramme (Muscles de la nuque)

1—→2: A = Activité électrique corticale de veille et artefacts de mastication mérycique auxquels se superposent progressivement (a) des ondes lentes de grande amplitude (passage à l'état de sommeil lent)



FIGURE 11: Signes électrophysiologiques du passage brutal de l'état de sommeil lent à l'état d'éveil pendant la rumination chez la brebis.

A = Electroencéphalogramme (Dérivation fronto-occipitale droite)

B = Electromyogramme (Muscles de la nuque)

C = Période de rumination

b_1 et b_2 = Phases de déglutition et régurgitation

A = L'activité corticale lente et de haut voltage, qui persiste pendant la déglutition (b_1), disparaît brusquement en (a) pendant la période de rumination (c) (bruit). Les artefacts de rumination deviennent alors visibles et disparaissent lors de la phase de déglutition et de régurgitation (b_2). Un tracé d'éveil est alors observable (b_2).

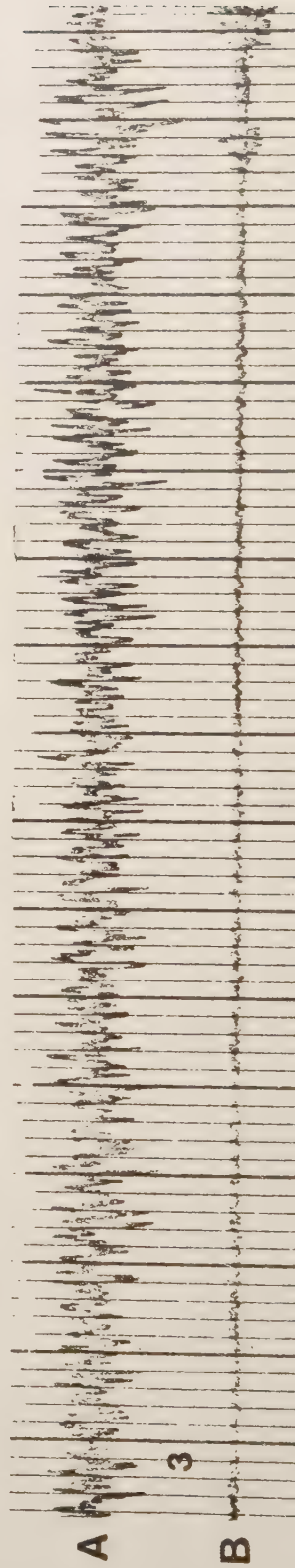
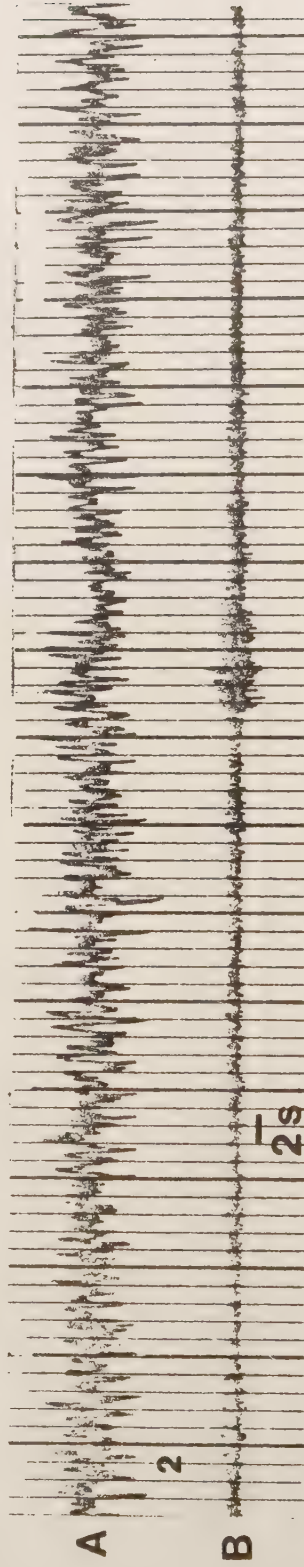
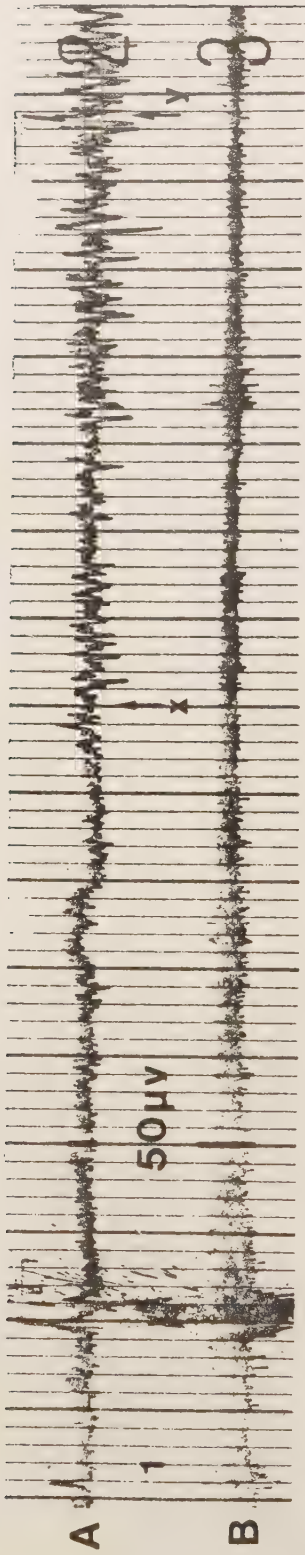


FIGURE 12: Signes électrophysiologiques du passage progressif de l'état de veille à l'état de sommeil lent chez la brebis.

A = Electroencéphalogramme (Dérivation fronto-occipitale droite)

B = Electromyogramme (Muscles de la nuque)

1→2→3: A = Envahissement progressif du tracé par des ondes lentes de moyenne (x: stade 1) puis de grande amplitude (y: stade 2).

B = Diminution progressive du tonus musculaire [qui ne représente plus en (3) que 15% de sa valeur initiale (1)]

Cependant, le pourcentage total par 24 heures est relativement constant (voir tableau 2 et histogramme n° 10). Sur 13 jours d'enregistrement, la période la plus favorable à son apparition est comprise entre 20 h et 2 h du matin. Les niveaux minimum s'observent entre 5 heures et 11 heures du matin (voir histogramme n° 12).

b) Le sommeil paradoxal

Il nous a été possible d'observer cet état particulier du sommeil dès les premiers enregistrements réalisés 7 jours après l'opération (brebis n° 3 et 7), c'est à dire 15 jours après l'entrée des animaux en cage à métabolisme; ceux-ci étaient auparavant au pâturage et n'avaient jamais été placés dans de telles conditions.

Contrairement à ce qui a été affirmé dans des travaux antérieurs (171) il semble donc qu'un délai d'habitation aux conditions expérimentales inférieur à un mois soit suffisant pour permettre, chez les ovins, l'observation du sommeil paradoxal.

L'étude des enregistrements et des hypnogrammes révèle:

- . que la rumination peut survenir pendant tous les stades de vigilance mais jamais pendant le sommeil paradoxal

- . que ce dernier peut, relativement fréquemment, être suivi, à plus ou moins bref délai, par une période de rumination (voir hypnogrammes 1 à 10 et fig. 14)

- . que les pourcentages journaliers de sommeil paradoxal sont extrêmement variables et représentent de 0,5 à 4,5% (voir tableau 2) du temps total d'enregistrement

TAPLEAU 2: Taux journaliers de sommeil lent et de sommeil paradoxal chez la brebis en cage à métabolisme.

Jours	Sommeil lent %	Sommeil paradoxal%
T1	24,78	2,42
T2	20,66	2,53
T3	20,04	1,84
T4	20,23	4,14
T5	19,44	1,69
T6	25,56	1,88
T7	19,45	2,65
T8	23,5	1,17
T9	18,5	4,5
T10	27,7	2,6
T11	17,58	0,58
T12	28,73	2,77
T13	34,75	0,6
Moyenne	23,12	2,26
Ecart type	4,92	1,17

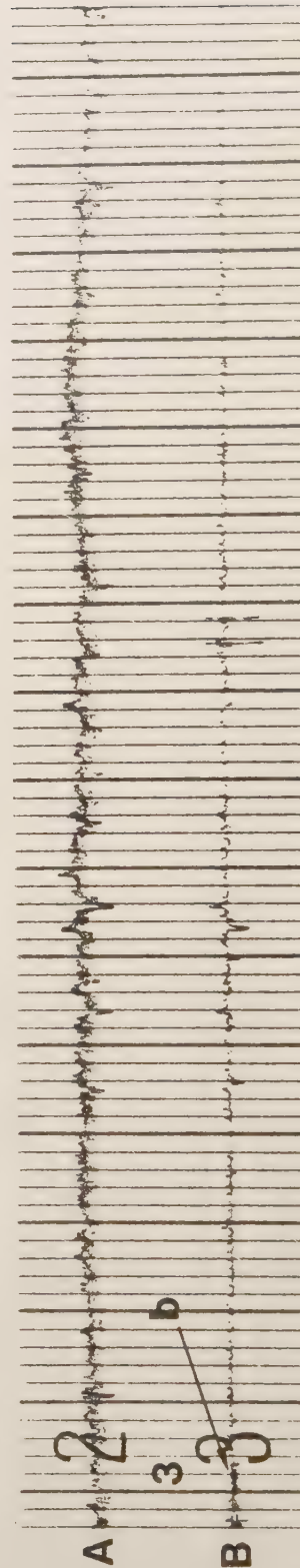
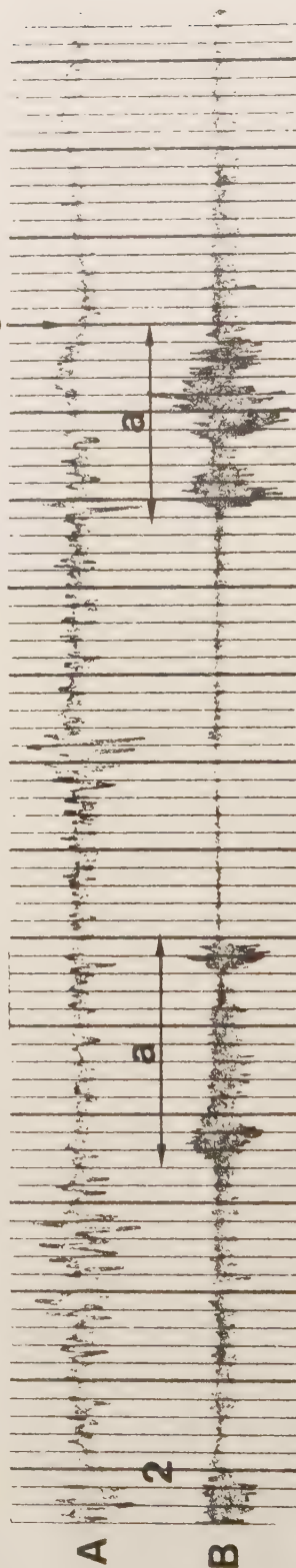
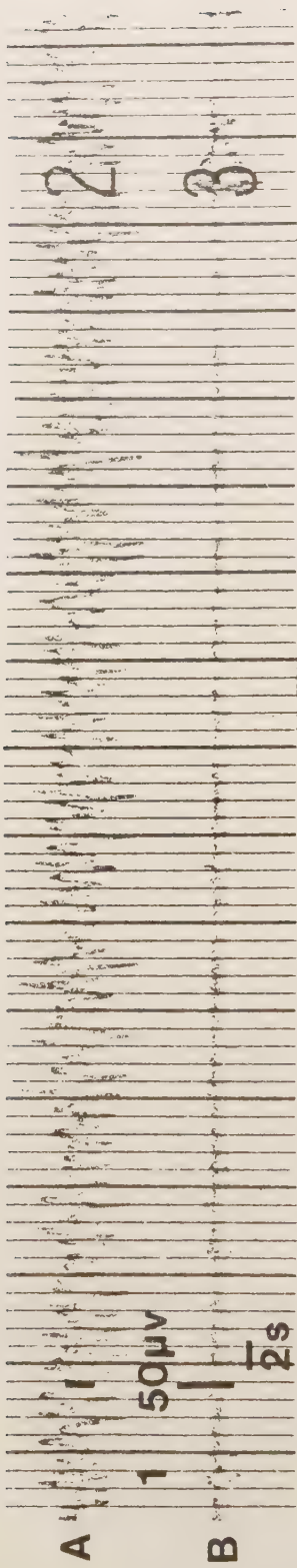


FIGURE 13: Signes électrophysiologiques du passage progressif de l'état de sommeil lent à l'état de sommeil paradoxal chez la brebis.

A = Electroencéphalogramme (Dérivation fronto-occipitale droite)

B = Electromyogramme (Muscles de la nuque)

- 1: Etat de sommeil lent: activité corticale lente et de haut voltage, tonus musculaire faible.
- 2: A = Disparition progressive des ondes lentes, apparition (c) d'une activité rapide et microvoltée.
 B = Diminution progressive du tonus musculaire entrecoupée de courtes périodes (a) d'activité musculaire intense (correspondant à de bref sursauts interrompant momentanément l'abaissement progressif de la tête)
- 3: A = Activité corticale rapide et microvoltée
 B = Disparition totale et durable du tonus musculaire (b)

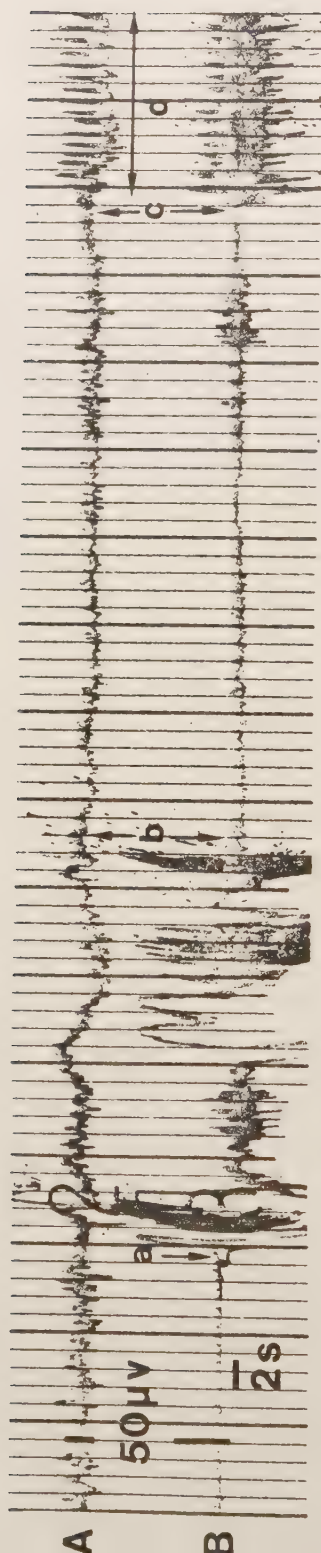


FIGURE 14: Signes électrophysiologiques de la fin d'une période de sommeil paradoxal chez la brebis.

A = Electroencéphalogramme (Dérivation fronto-occipitale droite)

B = Electromyogramme (Muscles de la nuque)

a = Fin de la période d'atonie musculaire caractéristique du sommeil paradoxal.

a - b = Activité musculaire intense traduisant le réveil de l'animal (sursaut et secousses de la tête).

b - c = Tracé normal d'éveil avec tracé EEG rapide et microvolté et tonus musculaire important.

c = Début d'une période de rumination.

d = Artéfacts rythmiques dus aux mouvements des mâchoires pendant la mastication mérycique.

. que cet état survient surtout (75%) pendant la période nocturne (de 20 h à 8 h du matin) (voir histogramme n° 12) du nycthémère.

2 Discussion

a) Sommeil lent

La grande variabilité observée dans la répartition horaire des pourcentages de sommeil lent semble pouvoir être expliquée, dans nos conditions expérimentales, par:

. la sédentarité imposée aux animaux

. l'absence d'un rythme particulier de distribution d'aliment.

Dans ces conditions, les animaux, n'ayant aucune recherche à effectuer pour trouver leur nourriture et disposant de celle-ci 24 heures sur 24, sont susceptibles de somnoler à tous moments de la journée.

L'absence de rumination, pendant les phases de sommeil paradoxal et pendant les phases d'éveil intense qui accompagnent la prise alimentaire, confirme des données antérieures (10, 173, 183).

Il semble qu'en dehors de ces périodes particulières, l'activité mérycique puisse survenir à tous moments, quel que soit le niveau de vigilance présenté par l'animal.

b) Sommeil paradoxal

Nos résultats sont en accord avec des travaux antérieurs (74, 172, 173) et confirment:

. l'existence chez les ovins de taux très faibles de sommeil paradoxal

. la grande variabilité des temps journaliers consacrés à cet état de sommeil profond.

Cependant, on peut remarquer que, dans nos conditions expérimentales, cet état survient préférentiellement la nuit (75% entre 20 heures et 8 heures du matin). Ceci peut être lié à la distribution d'aliments qui, bien que n'obéissant à aucun protocole particulier, s'effectue toujours pendant la journée.

B Privation de sommeil

Afin de vérifier l'efficacité du système de privation de sommeil précédemment décrit, nous avons réalisé l'enregistrement des états de vigilance d'une brebis soumise à ce dispositif pendant 60 heures. Ceux-ci ont montré

. que le sommeil paradoxal est totalement aboli pendant les 24 premières heures de privation (voir hypnogramme n° 22 et histogramme n° 13)

. qu'il survient sous la forme de petites périodes très brèves à plusieurs reprises pendant les 36 heures suivantes (voir hypnogrammes n° 23 et 24 et histogrammes n° 14 et 15)

. que le temps imparti au sommeil lent diminue de façon significative pendant les 24 premières heures de privation (voir hypnogramme n° 22 et histogramme n° 13).

Ces faits indiquent que le procédé de privation de sommeil utilisé est capable:

. d'interdire pratiquement totalement la survenue du sommeil paradoxal pendant 60

heures consécutives (les rares épisodes signalés ne représentent que 0,07% du temps total d'enregistrement)

. de diminuer partiellement le temps consacré au sommeil lent, surtout pendant les 24 premières heures.

Il nous permet donc de réaliser une privation sélective de sommeil paradoxal, et une privation partielle de sommeil lent.

Selon Pappenheimer (56), une période de privation de sommeil de 48 heures est capable d'induire, chez la chèvre, l'apparition de propriétés hypnogènes importantes au niveau du liquide céphalo-rachidien d'animaux ainsi traités.

Donc, une privation de sommeil de 60 heures, réalisée dans les conditions précédemment décrites, nous permet d'espérer la mise en évidence d'un tel pouvoir hypnogène.

D'un point de vue comportemental, après 24 heures de privation, l'animal présente un faciès plus ou moins somnolent: les paupières sont mi-closes, le regard est fixe, sa vivacité est très atténuée et il réagit assez peu aux sollicitations extérieures. Cependant, l'apport d'une poignée de nourriture dans sa mangeoire s'accompagne d'une réaction de curiosité tout à fait normale. Des changements fréquents d'appui semblent indiquer l'existence d'une certaine fatigue musculaire.

Assez paradoxalement, le retrait des cordes, après 60 heures de station debout forcée, ne s'accompagne pas, comme l'on pourrait s'attendre, d'un effondrement de l'animal. Celui-ci reste en effet debout la plupart du temps pendant plusieurs dizaines de minutes (voire même

une heure) et se met, le plus souvent, à ruminer. Il semble alors pratiquement indifférent aux bruits qui, habituellement, provoquent au moins une réaction d'orientation.

Cependant, après cette période de "transition", un décubitus pratiquement permanent fait suite le plus souvent, pendant 24 à 48 heures, aux périodes de privation de sommeil.

C Effets de l'injection de liquide céphalo-rachidien par voie ventriculaire.

Comme cela a déjà été indiqué, les résultats de deux des six transferts effectués n'ont pu être utilisés à cause d'ennuis techniques divers.

Les quatre transferts décrits ici ont été réalisés chez la brebis n° 7, (le liquide céphalo-rachidien provenant à chaque fois de la brebis n° 8).

a) Transfert n° 1

Le liquide céphalo rachidien utilisé (2 ml) provient de la brebis n° 8 privée de sommeil pendant 60 heures et est injecté rapidement (2 minutes) à la brebis n° 7, à 8 heures du matin.

Aucune modification comportementale n'est observée dans les minutes qui suivent l'injection. L'animal reste éveillé (voir hypnogramme n° 14) pendant les 2 heures et demi qui suivent l'injection, puis présente des taux horaires de sommeil lent de plus en plus importants jusqu'à 18 heures, ceux-ci se stabilisent ensuite à des niveaux légèrement in-

férieurs (voir histogramme n° 1).

Les 24 heures qui font suite à cette injection sont caractérisées par la division du temps total consacré au sommeil lent en de multiples périodes de courte durée (voir hypnogramme n° 10).

Le sommeil paradoxal fait son apparition à partir de 21 heures et se produit régulièrement pendant la nuit.

b) Transfert n° 2

Il est réalisé dans les mêmes conditions que précédemment; cependant,

- . les états de vigilance de l'animal receveur sont enregistrés pendant les 24 heures précédant l'injection

- . le liquide céphalo-rachidien (2 ml) est injecté lentement en 15 minutes environ, à partir de 20 h.30.

Le début de l'injection ne s'accompagne d'aucun phénomène particulier; mais après injection de 0,5 ml, la brebis, d'ordinaire calme, semble inquiète et tente, quelques instants plus tard, de se soustraire à la contention.

Après l'administration d'un millilitre, les tentatives se font de plus en plus violentes. La fin de l'injection (2 ml) est marquée par une tentative de saut hors de la cage qui aboutit à l'écroulement de l'animal en décubitus sterno-abdominal. Environ 30 secondes après cet épisode paroxystique, des ondes lentes commencent à apparaître au niveau du tracé électro-encéphalographique et atteignent une amplitude maximum en une minute - (stade II du sommeil lent).

Le comportement de l'animal évoque alors un état de sommeil profond: la tête est ramenée le long de l'épaule en attitude de "self-auscultation". Les paupières sont closes, la respiration est ample, lente et régulière. Deux minutes plus tard, l'animal bouge un peu la tête et le tracé se désynchronise un bref instant. Ce mouvement amène le nez de l'animal dans un des angles de la cage et un ronflement bruyant (compression des narines) se fait alors entendre: l'apparente gêne respiratoire qui en résulte ne réveille aucunement l'animal, pas plus que le bruit de déchirement et de froissement de papier qui accompagne la recharge de l'electroencéphalographe, ni l'éclairage permanent du local, ni la présence de l'expérimentateur qui est pourtant, habituellement, un facteur d'éveil déterminant. L'animal semble véritablement "sous narcose". Il est laissé ainsi en état de sommeil lent profond, 25 minutes après l'injection.

L'examen de l'hypnogramme n° 13 montre que cet état de sommeil lent profond (stade II) va persister pratiquement sans interruption pendant les 2 heures qui suivent le transfert (de petits épisodes de stade I vont se produire lors de la 2ème heure).

Le lendemain matin, l'animal semble avoir totalement récupéré et présente un comportement tout à fait normal. L'examen des hypnogrammes des 48 heures suivantes (n° 14 et 15) ne révèle rien de particulier.

c) Transfert n° 3

Comme dans le cas précédent le liquide céphalo-rachidien provenant de la brebis n° 8 est injecté lentement. Mais celle-ci n'a été privée de décubitus que pendant 48 heures et

l'injection est réalisée à 21 heures.

Contrairement au cas précédent, l'injection ventriculaire du liquide céphalo-rachidien ne s'accompagne d'aucune manifestation comportementale spectaculaire: l'animal reste calme et tranquille.

L'examen de l'hypnogramme n° 17 et de l'histogramme n° 6 montre que plusieurs périodes de sommeil paradoxal assez importantes, apparaissent dans les heures qui suivent l'injection.

d) Transfert n° 4

On réalise dans les mêmes conditions que précédemment, l'injection à 20h 30 de 2 ml de liquide céphalo-rachidien de brebis (n° 8) non restreinte à la même brebis receveuse. Aucune modification comportementale n'est observée. L'enregistrement des 48 heures qui font suite à l'injection ne montre rien de particulier (hypnogrammes n° 19 , 20 , 21 ; et histogrammes n° 8 et 9)

e) Discussion

- Effets comportementaux

Seul le transfert n° 2 a donné lieu à des modifications comportementales importantes. Cependant il convient de rester extrêmement prudent quand à la signification d'un tel phénomène. En effet;

- il n'a jamais été possible de le reproduire au cours des 3 autres manipulations

- une action hypnogène si intense et si rapide semble peu compatible avec la diffusion généralement considérée comme lente du liquide céphalo-rachidien.

Cependant la survenue brutale de cette narcose profonde au moment même de l'injection ventriculaire est quelque peu troublante. Si elle est la conséquence non spécifique d'une in-soumission passagère de l'animal aux manipulations, on conçoit assez mal que de tels événements ne se soient pas produits à chaque expérimentation.

D'autre part, un animal qui s'est débattu présente plus souvent un état d'hyper éveil qu'un état de sommeil profond.

Cependant on peut supposer, que chez des animaux particulièrement sensibles, un stress apparemment mineur puisse aboutir rapidement à un épuisement surrénalien et ainsi favoriser l'apparition d'un "repos compensateur".

Le nombre petit d'essais réalisés ne nous permet pas ici d'infirmer ou de confirmer la spécificité des manifestations observées.

- Effets sur le sommeil lent

Malgré le peu de données dont nous disposons nous avons comparé dans un premier temps la moyenne des taux journaliers de sommeil lent des enregistrements témoins (jours T₁ à T₁₀) à la moyenne des taux journaliers de sommeil lent des enregistrements suivant l'injection de liquide céphalo-rachidien de brebis privée de sommeil (jours TR₁, TR₂, TR₃).

Cette comparaison a alors mis en évidence une augmentation très significative ($P < 0,001$) des taux de SL lors des 24 heures faisant suite aux transferts (histogr. n° 10).

Dans un deuxième temps, nous avons arbitrairement divisé les périodes d'enregistrement de 24 heures en 8 périodes de 3 heures chacune.

La moyenne de chacune de ces périodes a été calculée pour les enregistrements témoins (T1 à T13) et pour les enregistrements faisant suite à un transfert de liquide céphalo-rachidien (TR2 et TR3).

Malgré des écarts types importants dûs à la grande variabilité de la répartition horaire des états de sommeil lent, la comparaison de ces deux moyennes a révélé une augmentation significative des taux de sommeil lent pendant les périodes 5 heures du matin à 8 heures du matin ($P < 0,01$) et 8 heures du matin à 11 heures du matin ($P < 0,001$), c'est à dire de 8 à 14 heures après la fin de l'injection de liquide céphalo-rachidien (voir histogramme n° 12). Il convient de remarquer que ces deux augmentations significatives des taux de sommeil lent se produisent au moment où dans les conditions normales ils sont à leur valeur les plus basses ($18,47\% \pm 10,37\%$ et $10,18\% \pm 7,67\%$).

L'histogramme n° 10, et des test statistiques négatifs montrent que le transfert n° 4 (liquide céphalo-rachidien normal) ne s'accompagne d'aucune variation significative des taux de sommeil lent. Ceci semble donc indiquer que les effets observés lors des transferts n° 1, 2 et 3 ne sont pas l'illustration de phénomènes non spécifiques dûs à une injection intraventriculaire.

- Effets sur le sommeil paradoxal

Aucun effet significatif n'a pu être mis en évidence. Cependant on peut remarquer sur l'histogramme n° 11 lors du transfert n° 2 une augmentation différée des taux de sommeil paradoxal pendant les 48 heures qui suivent l'injection. Les mêmes phénomènes sont observés lors du transfert n° 3 mais la comparaison de la moyenne de ces taux à celle des ni-

veaux de base révèle que ces augmentations ne sont pas statistiquement significatives. De plus l'injection de LCR normal lors du transfert n° 4 ne s'accompagne d'aucune variation notable des niveaux de sommeil paradoxal.

Il serait intéressant de voir à la faveur d'un nombre d'essais plus important et en réalisant des privations de plus longue durée si de telles variations peuvent être mises en évidence de façon significative chez le mouton.

Nous pensons que l'existence, dans les conditions normales, de taux très bas de sommeil paradoxal chez les ovins ne permet pas de montrer, à la faveur de privations d'une durée de 60 heures, l'existence d'un facteur "promoteur du sommeil paradoxal". Ces pourcentages très bas de sommeil "activé" rendent nécessaires le recours à des temps de privation supérieurs (certainement de l'ordre de 4 à 5 jours voire plus).

CONCLUSIONS

L'analyse bibliographique des travaux consacrés aux états de vigilance des mammifères domestiques (petits carnivores, porcins, équidés, caprins, ovins, et bovins) révèle:

- l'existence chez ces animaux des principaux stades de sommeil: sommeil lent et sommeil paradoxal
- une variabilité importante de la durée respective de chacun de ces états suivant l'espèce et ses conditions de vie (il apparaît ainsi possible d'opposer les petits carnivores "grands dormeurs" aux ruminants "petits dormeurs").
- l'existence de structures nerveuses et de médiateurs chimiques, encore imparfaitement connus, impliqués dans l'apparition et le maintien des différents niveaux de vigilance.

La prise en considération de l'ancienne hypothèse selon laquelle un facteur hypnogène s'accumule dans le système nerveux central, lors de l'éveil, nous a conduit à mettre au point des techniques et un protocole expérimental susceptibles de mettre en évidence de tels phénomènes.

Ainsi, chez le mouton, nous avons, à l'occasion d'un petit nombre d'essais, étudié les effets comportementaux et

électro-encéphalographiques du transfert de liquide céphalo-rachidien de sujets privés de sommeil paradoxal à des sujets normaux.

Les premiers résultats indiquent une augmentation sensible de la durée du sommeil lent chez les animaux receveurs.

Vu :
LE DIRECTEUR
de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon.

[Signature]

[Signature]
LE BONA

LE PROFESSEUR RESPONSABLE
de l'École Nationale Vétérinaire.

[Signature]

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

[Signature]

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 11 JUIN 1981

19
Pour le Président de l'Université LYON I
Le Premier Vice-Président
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales
R. MORNEX

ANNEXEI) HYPNOGRAMMES

A) HYPNOGRAMMES N°1 à 10 : Journees
témoins précédant un transfert

B) HYPNOGRAMMES N°12-16-18: Journees
témoins précédant un transfert

HYPNOGRAMME N°11: transfert n°1

HYPNOGRAMMES N°13-14-15: transfert
n°2.

HYPNOGRAMME N°17: transfert n°3

HYPNOGRAMMES N°19-20-21: transfert
n°4.

C) HYPNOGRAMMES N°22-23-24: privation
de sommeil.

II) HISTOGRAMMES

A) HISTOGRAMME N°1: transfert n°1

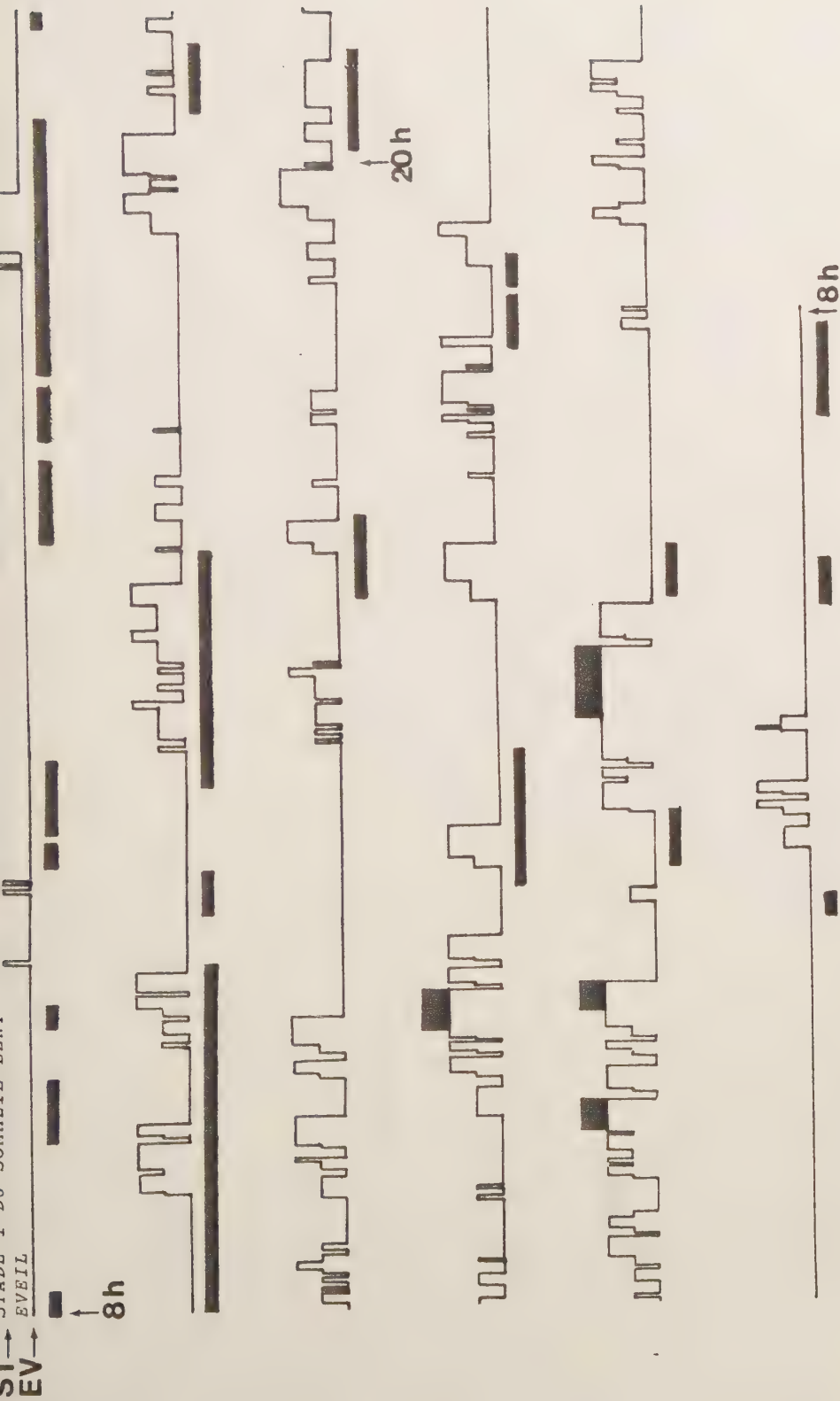
B) HISTOGRAMMES N°2-3-4: transfert
n°2

C) HISTOGRAMMES N°5-6: transfert n°3

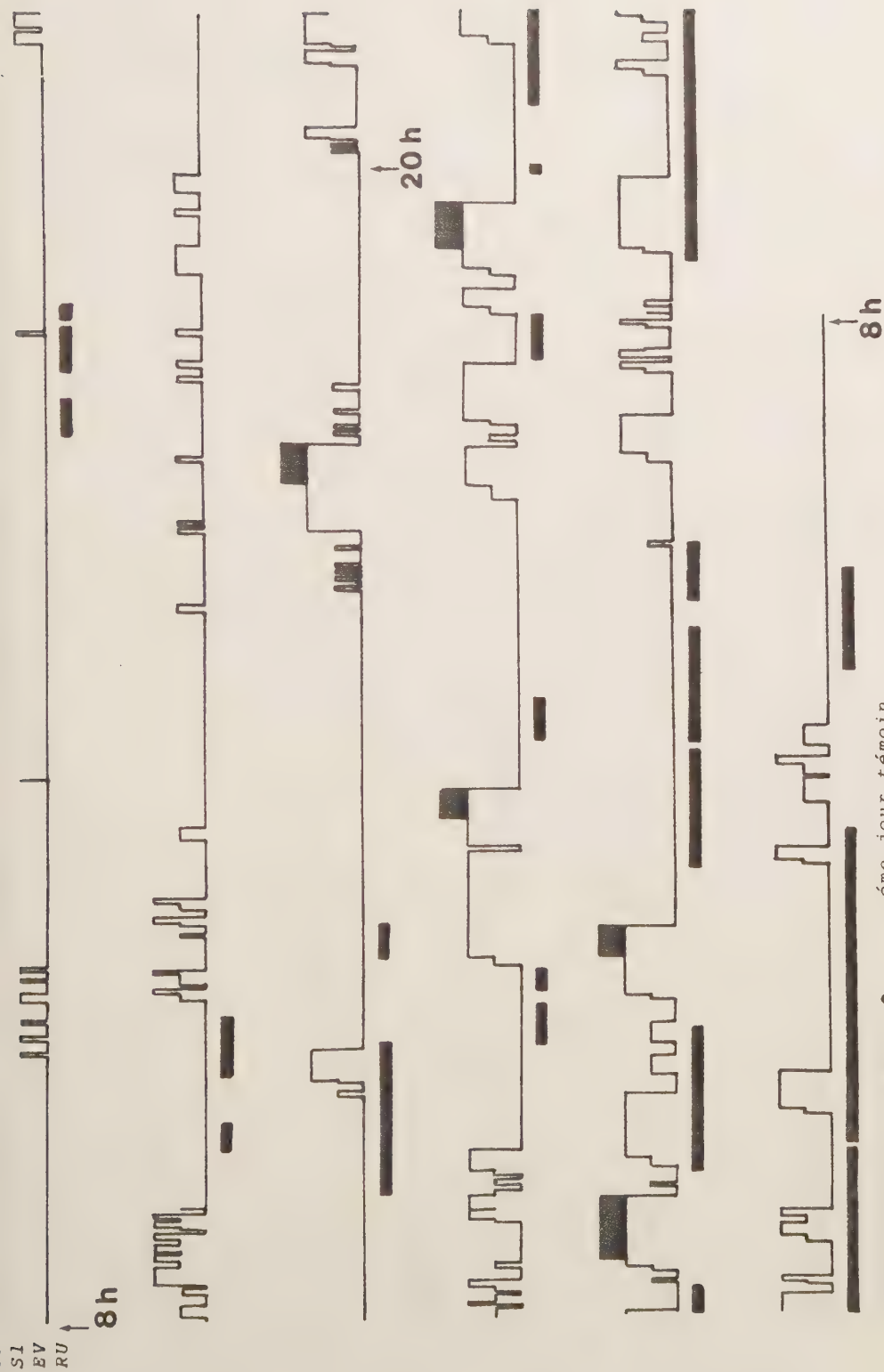
D) HISTOGRAMMES N°7-8-9: transfert
n°4.

E) HISTOGRAMMES N°10-11-12: compa-
raison statistique des résultats

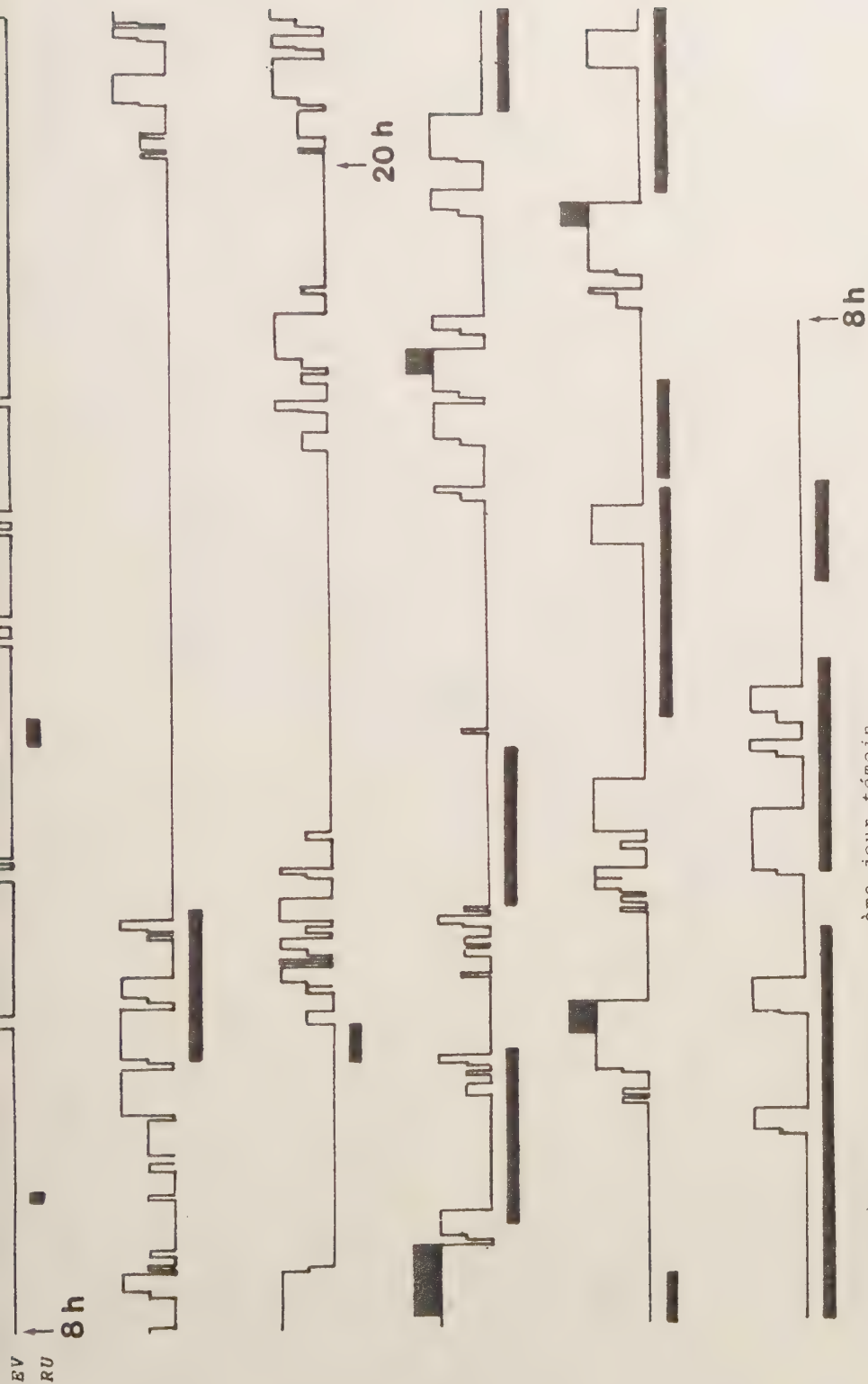
F) HISTOGRAMMES N°13-14-15: priva-
tion de sommeil.

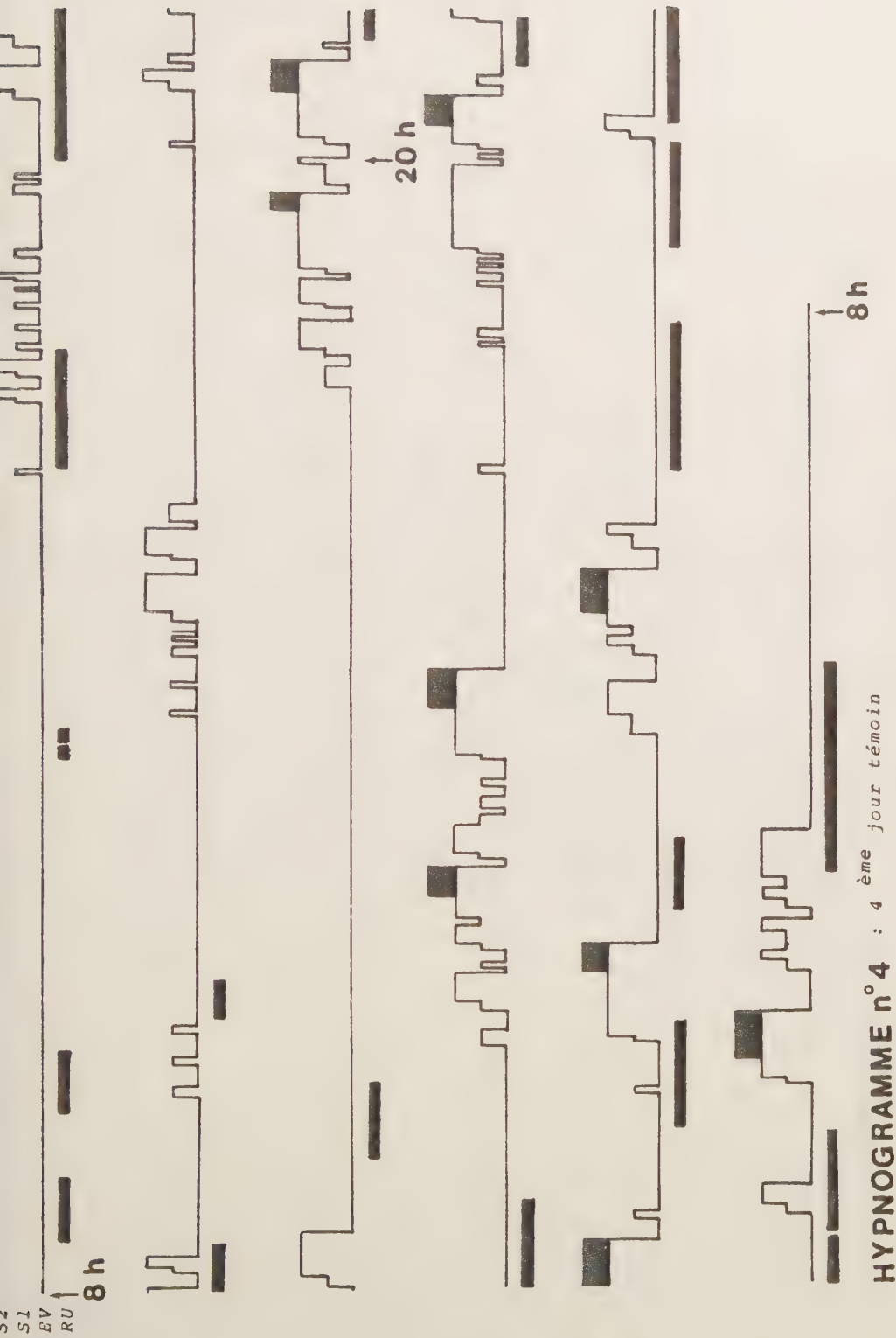


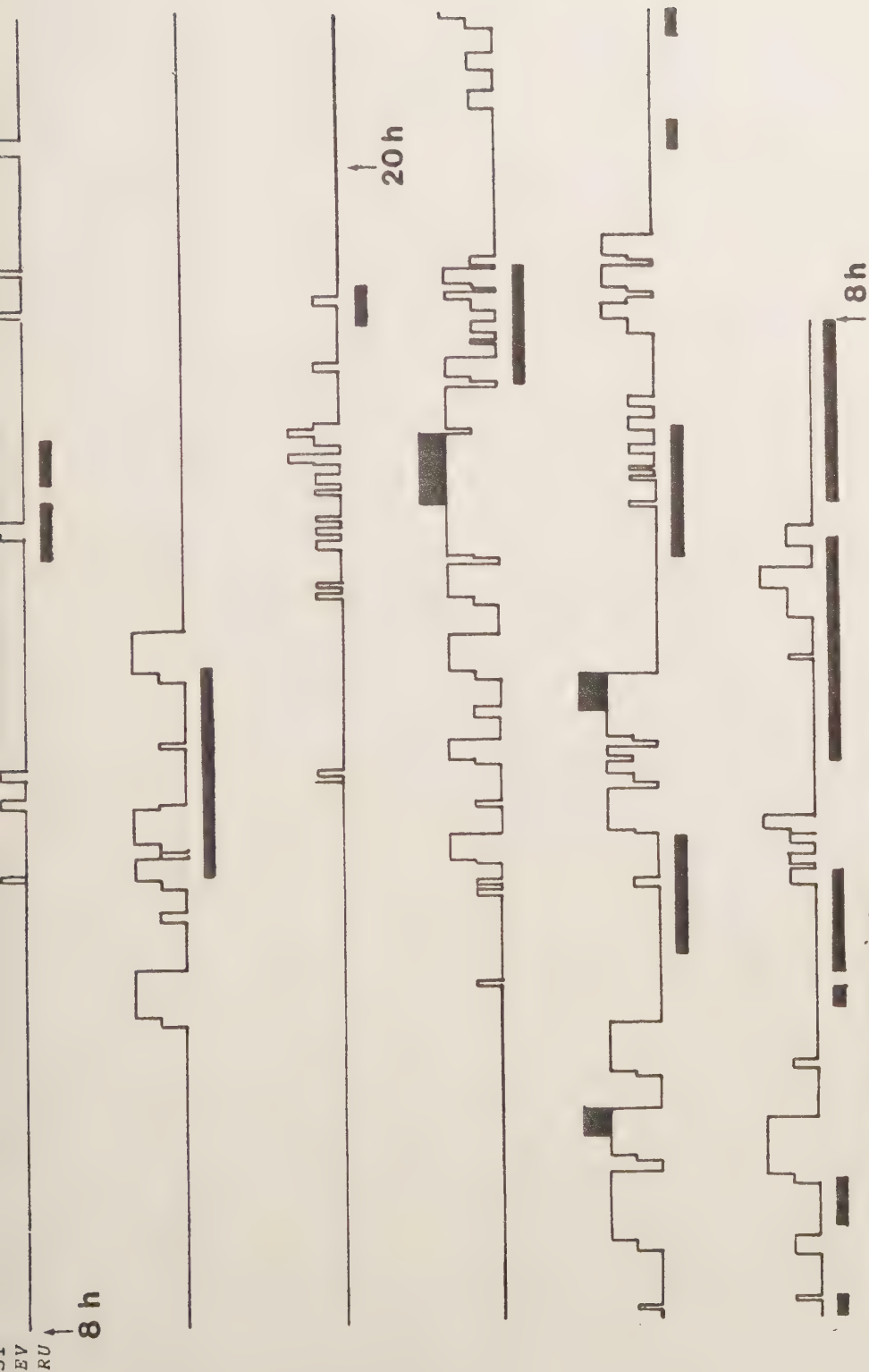
HYPNOGRAMME n°1 : 1^{er} jour témoin



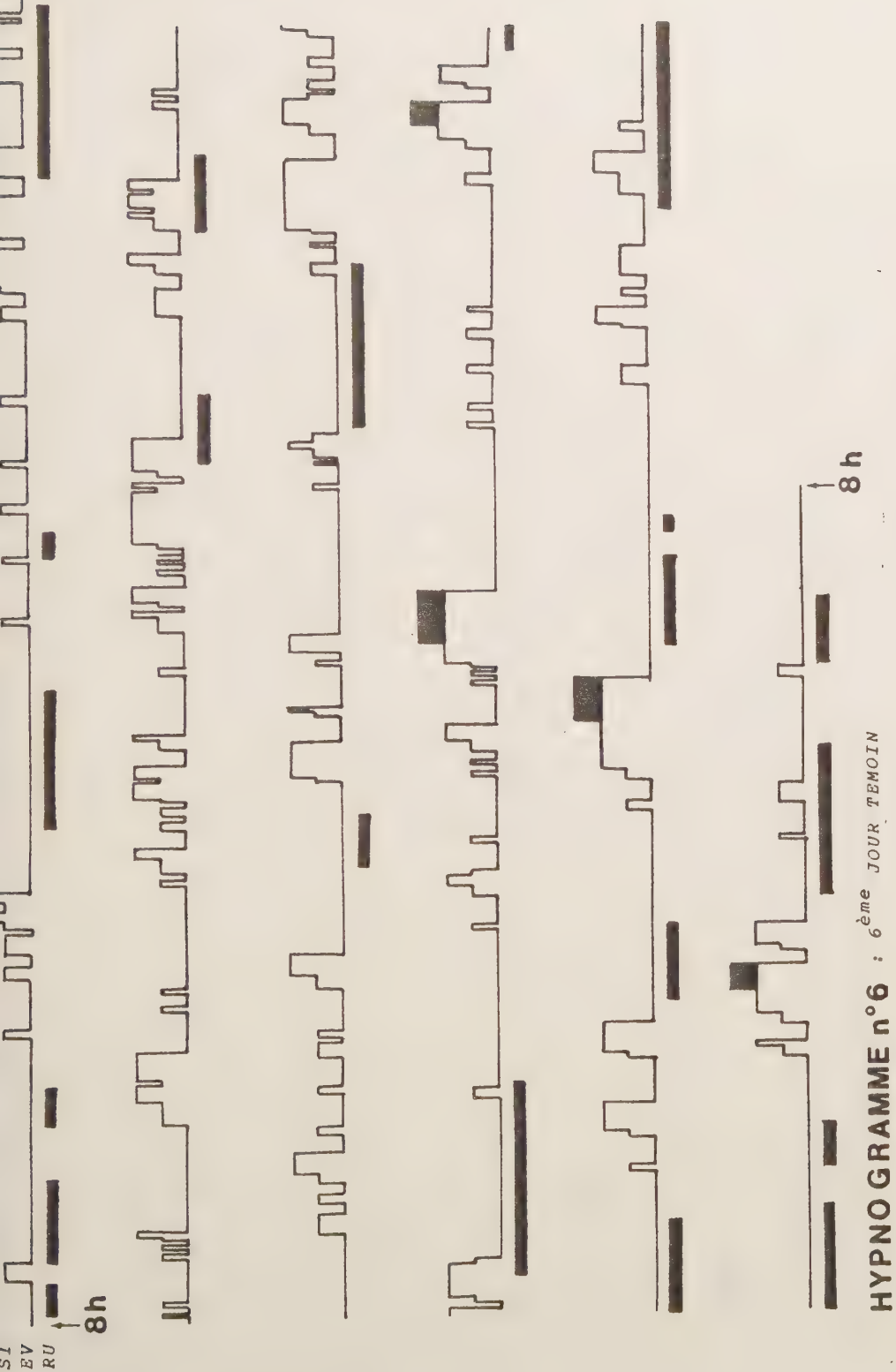
HYPNOGRAMME n°2 : 2^{ème} jour témoin

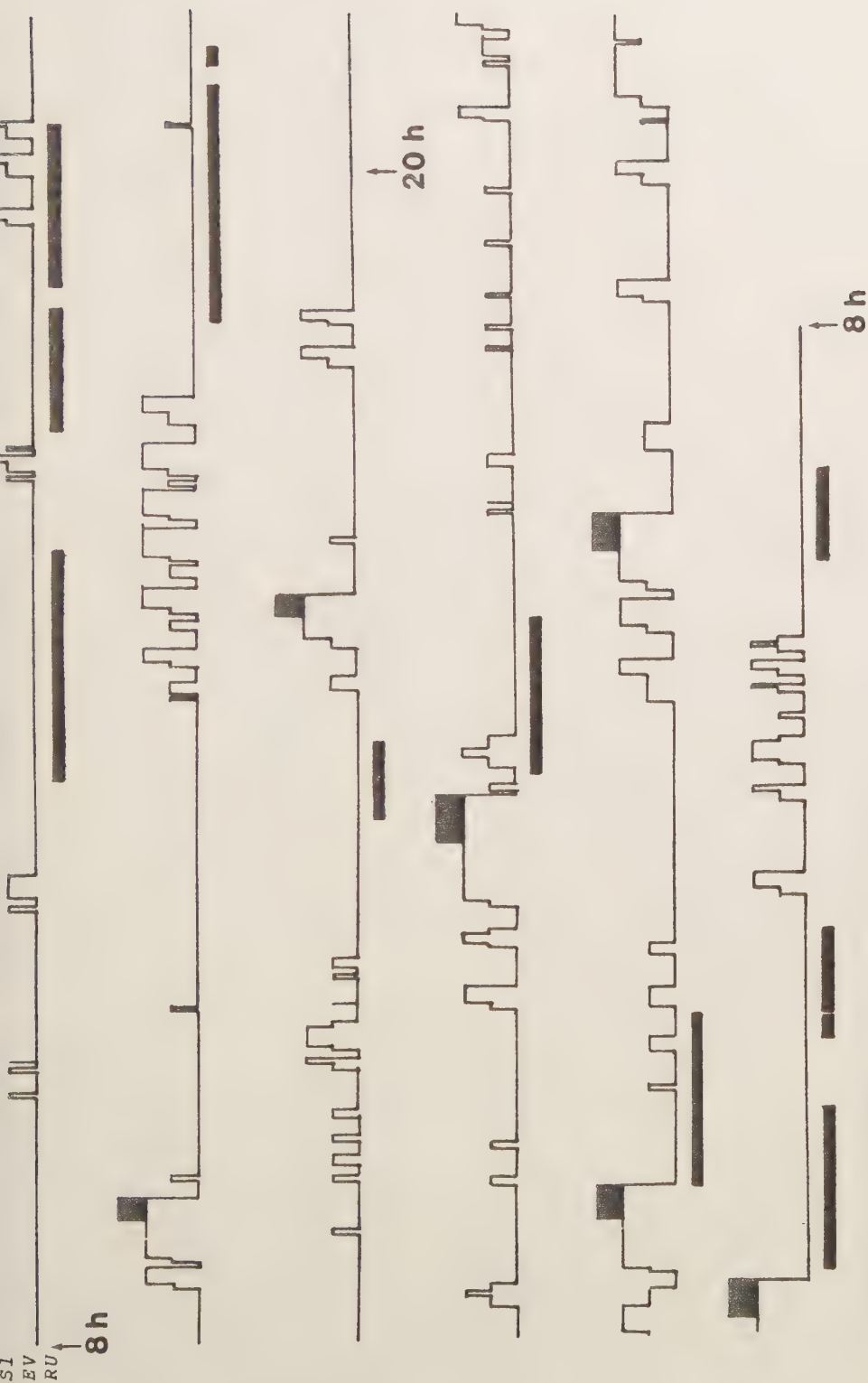




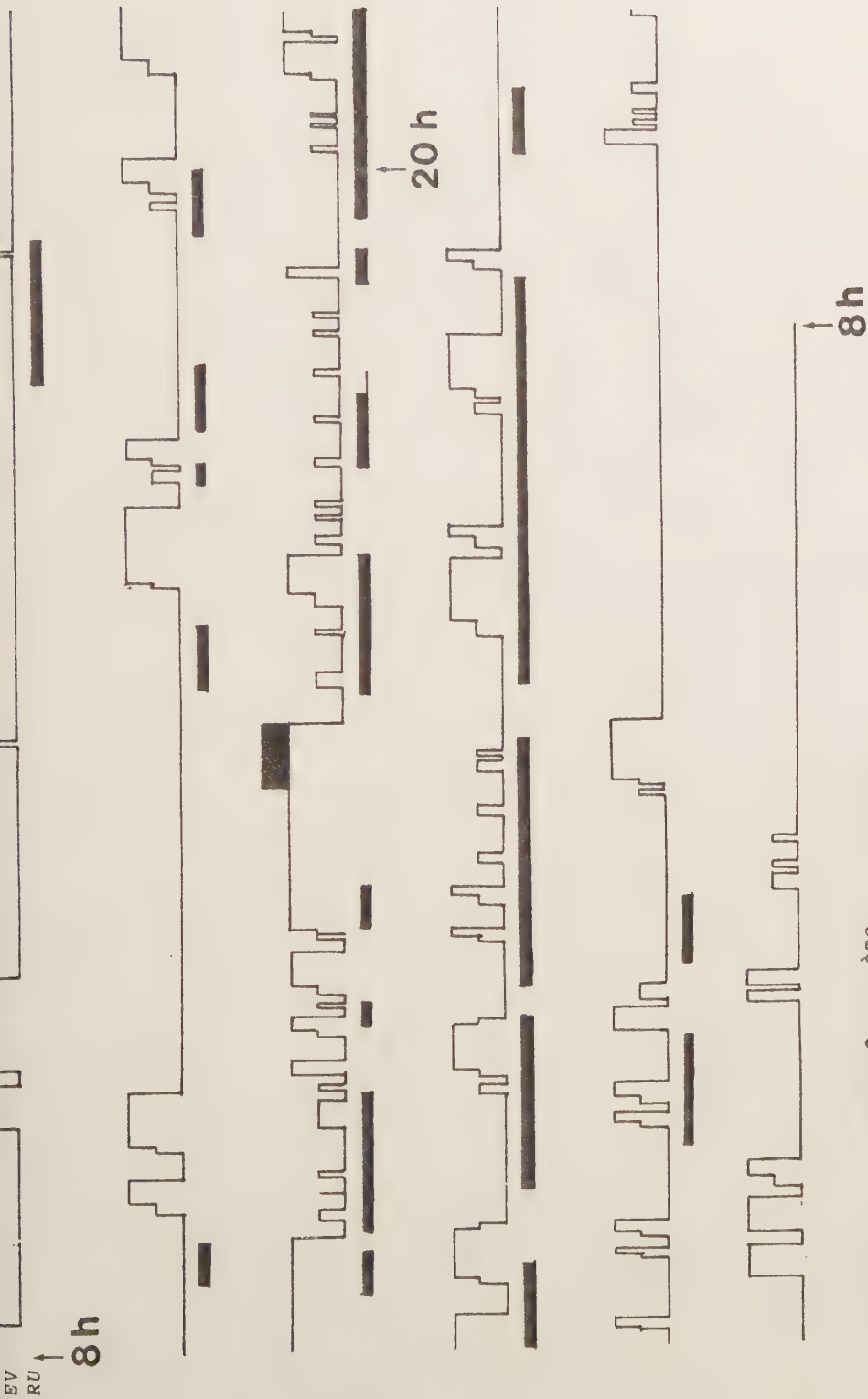


HYPNOGRAMME n°5: 5ème JOUR TROUPE



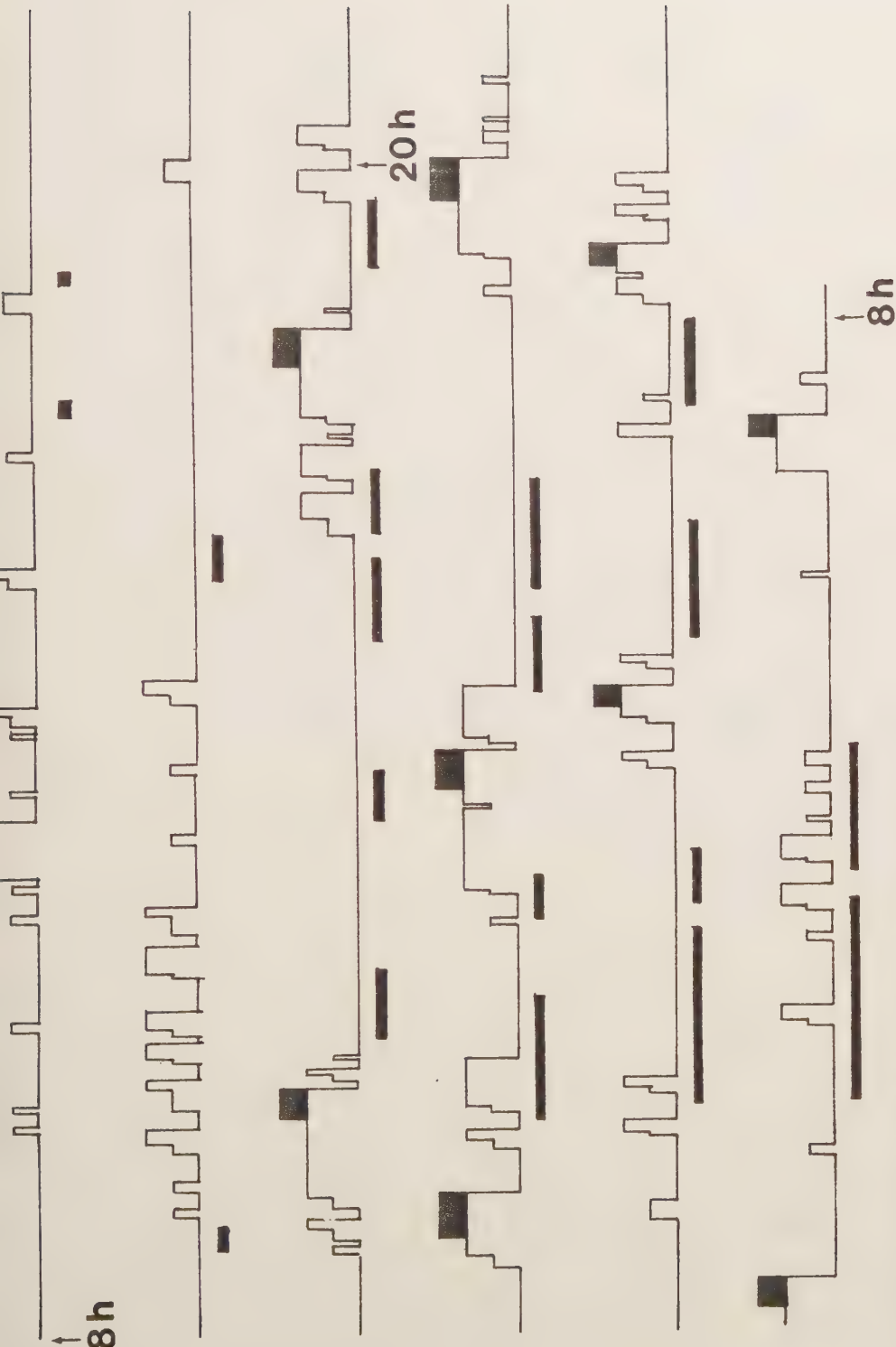


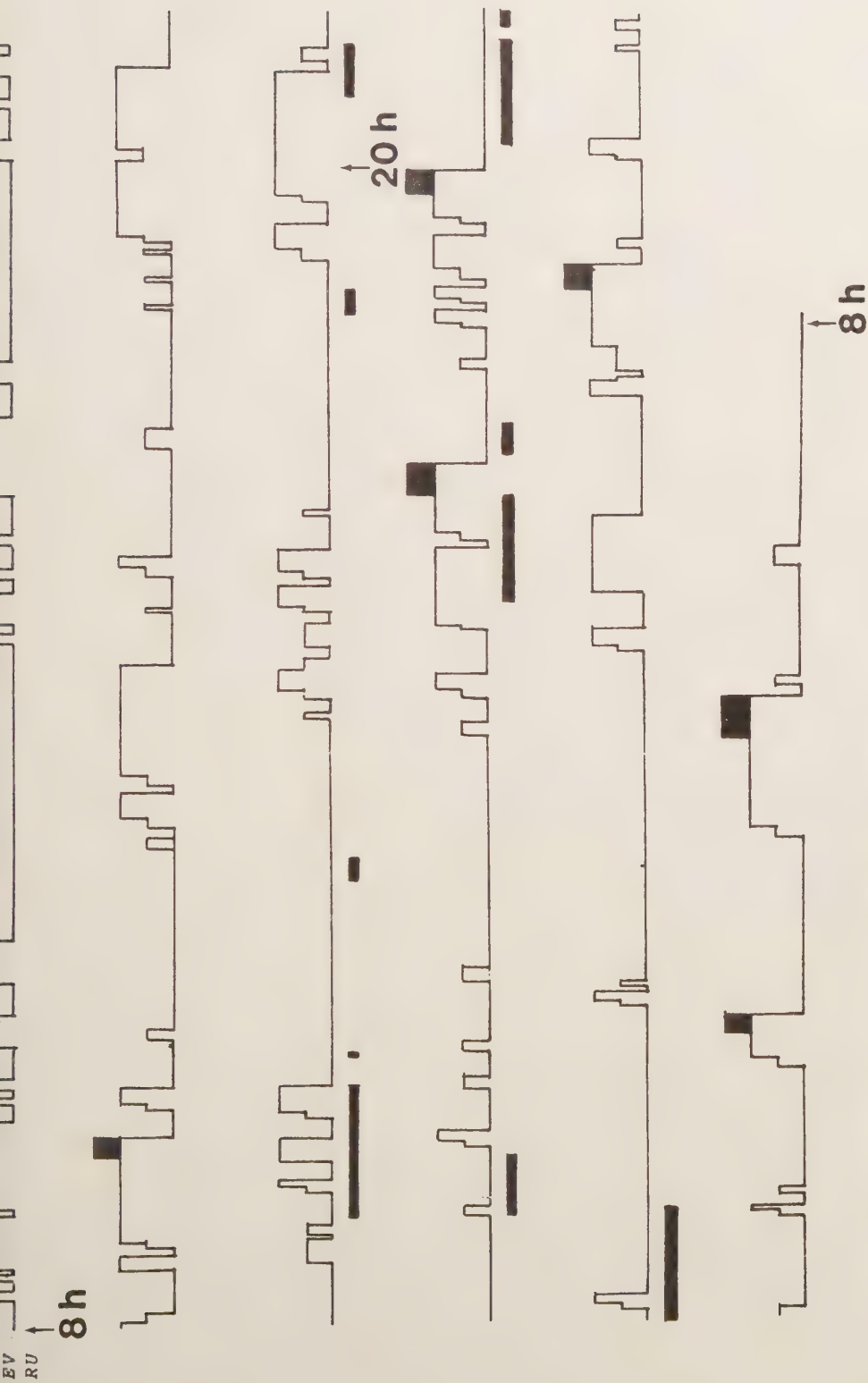
HYPNOGRAMME n°7 : 7^{ème} JOUR TEMOIN.



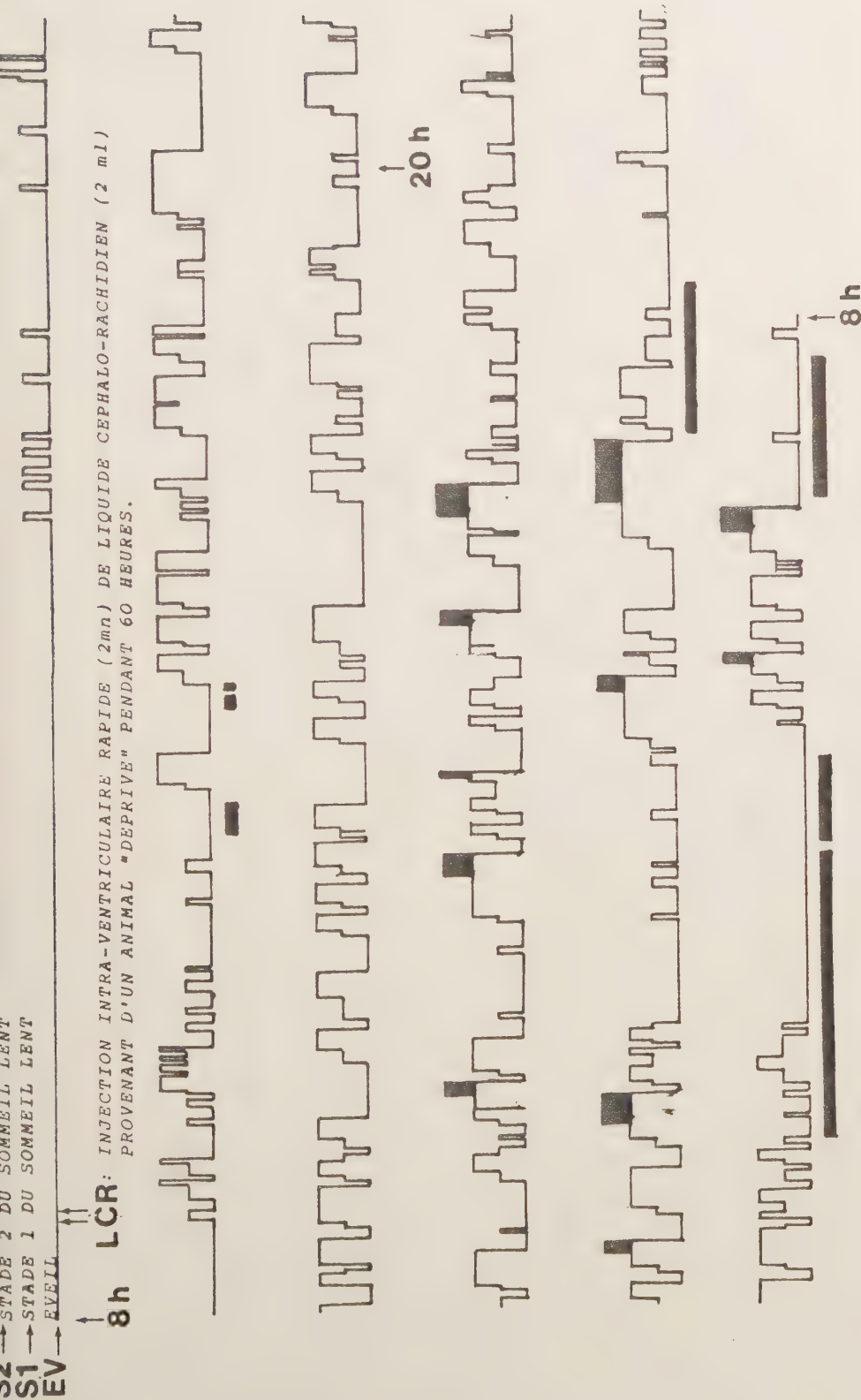
HYPNOGRAMME n° 8 : 8^{ème} JOUR TEMOIN.

SL
EV
RU

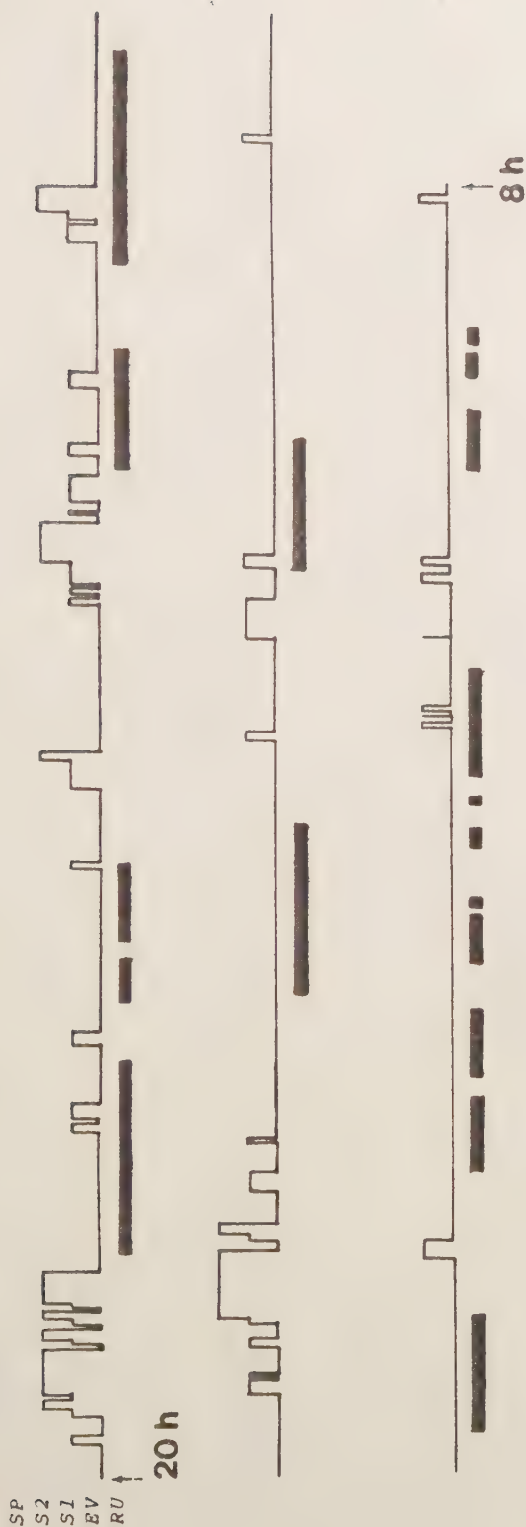




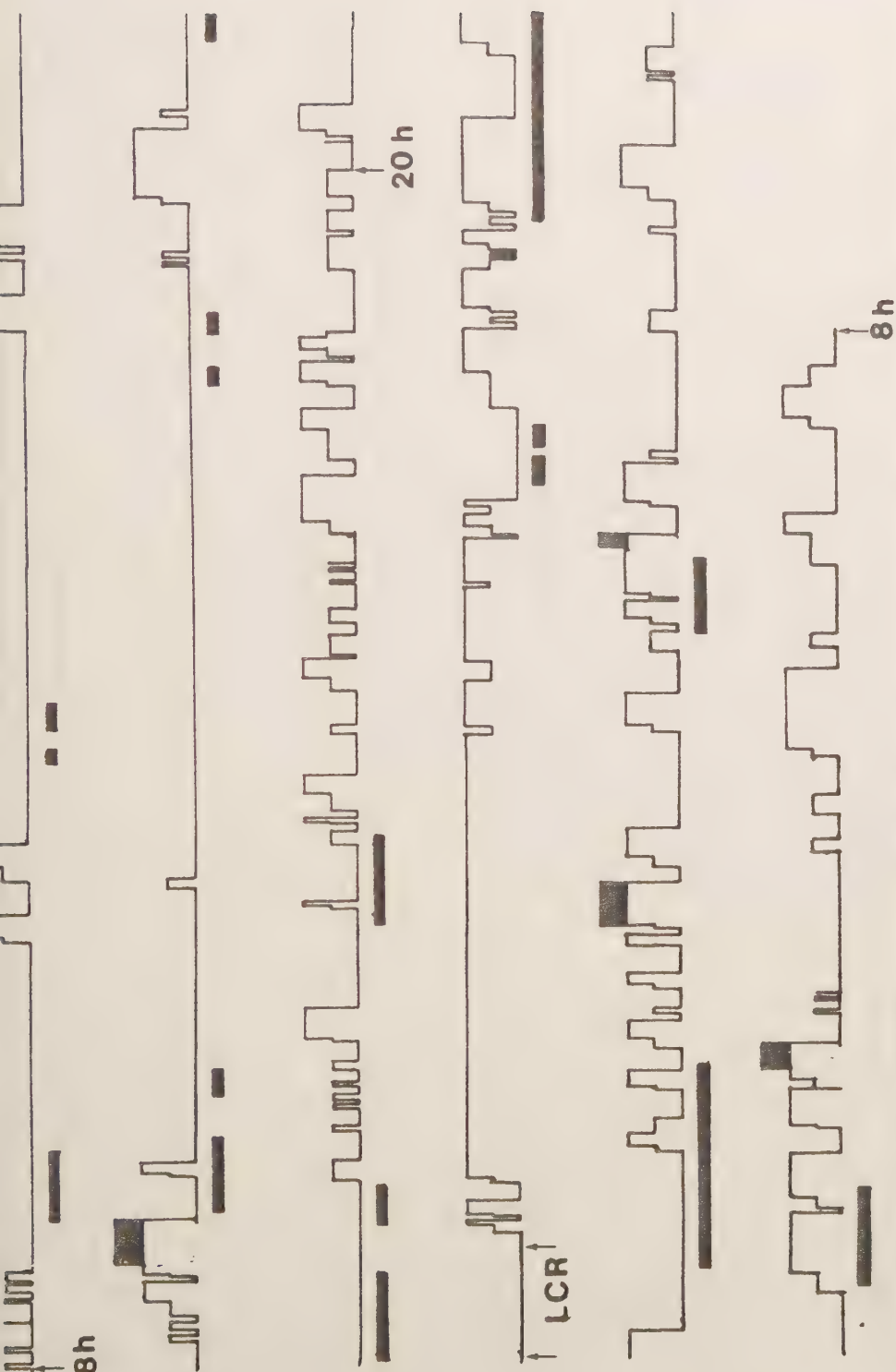
HYPNOGRAMME n° 10: 10^{ème} JOUR TEMOIN.



HYPNOGRAMME n° 11 : EFFETS SUR LE CYCLE VEILLE-SOMMEIL DE L'INJECTION INTRA-VENTRICULAIRE N° 1



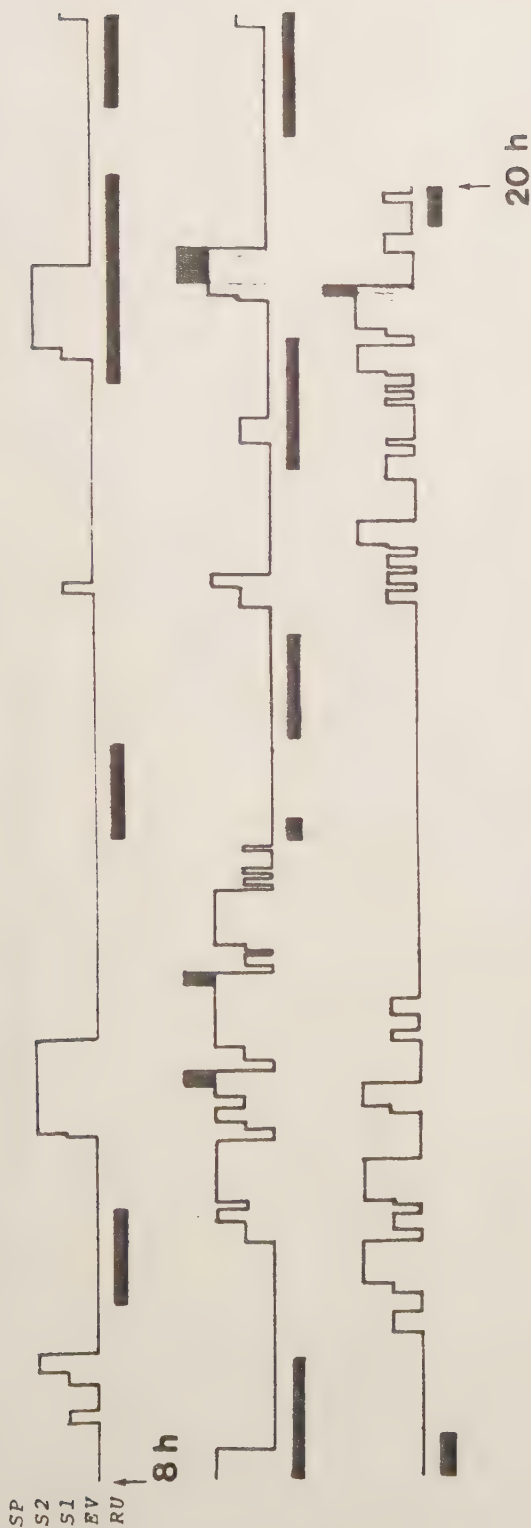
HYPNOGRAMME n°12 : DEMI-JOURNÉE TEMOIN PRECEDANT LE TRANSFERT N°2.



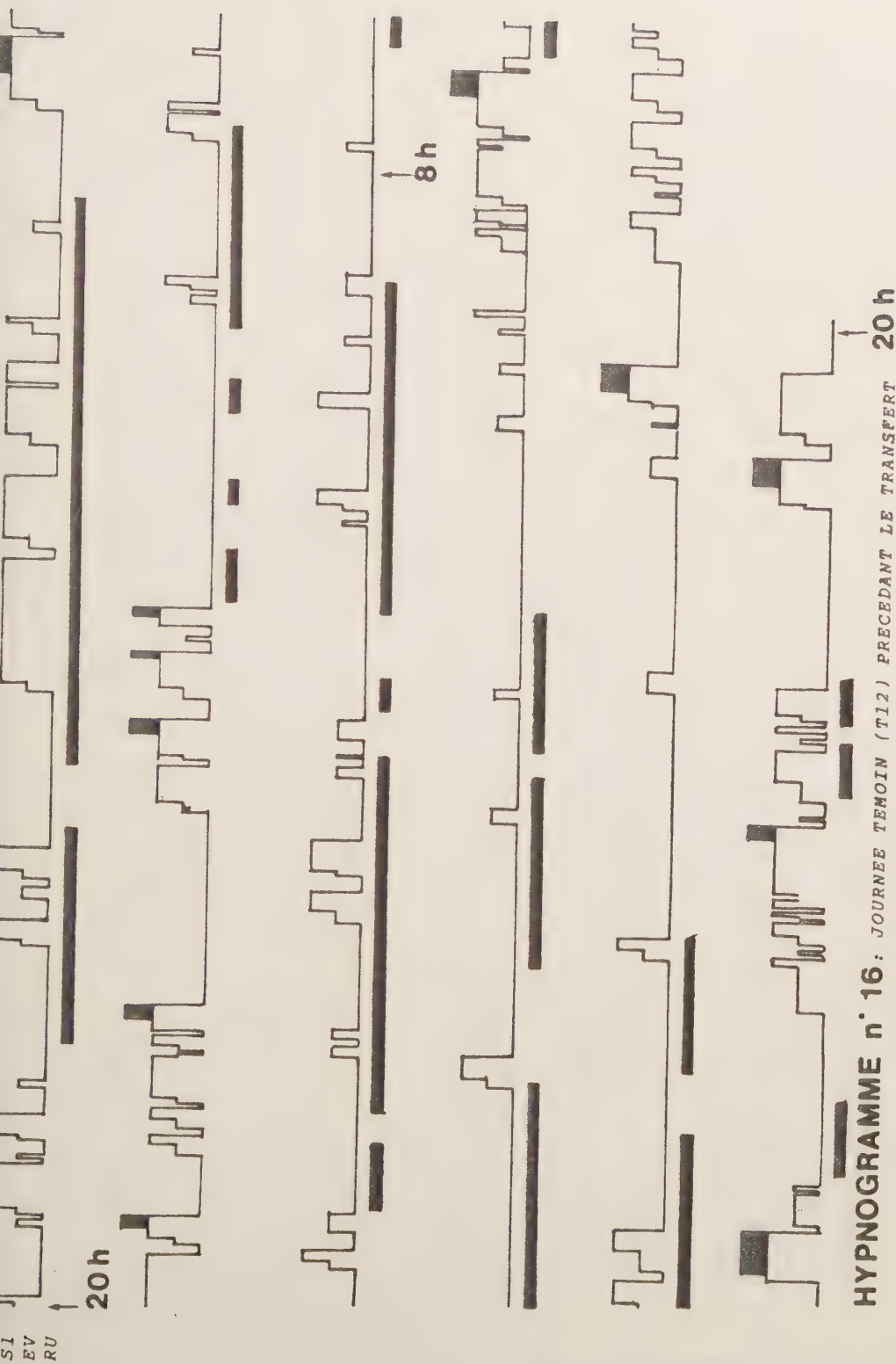
HYPNOGRAMME n° 13 : EFFETS SUR LE CYCLE VEILLE-SOMMEIL, DE L'INJECTION INTRA-VENTRICULAIRE LENTE (15 mn) DE 2 ml DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN (LCR) PROVENANT D'UNE

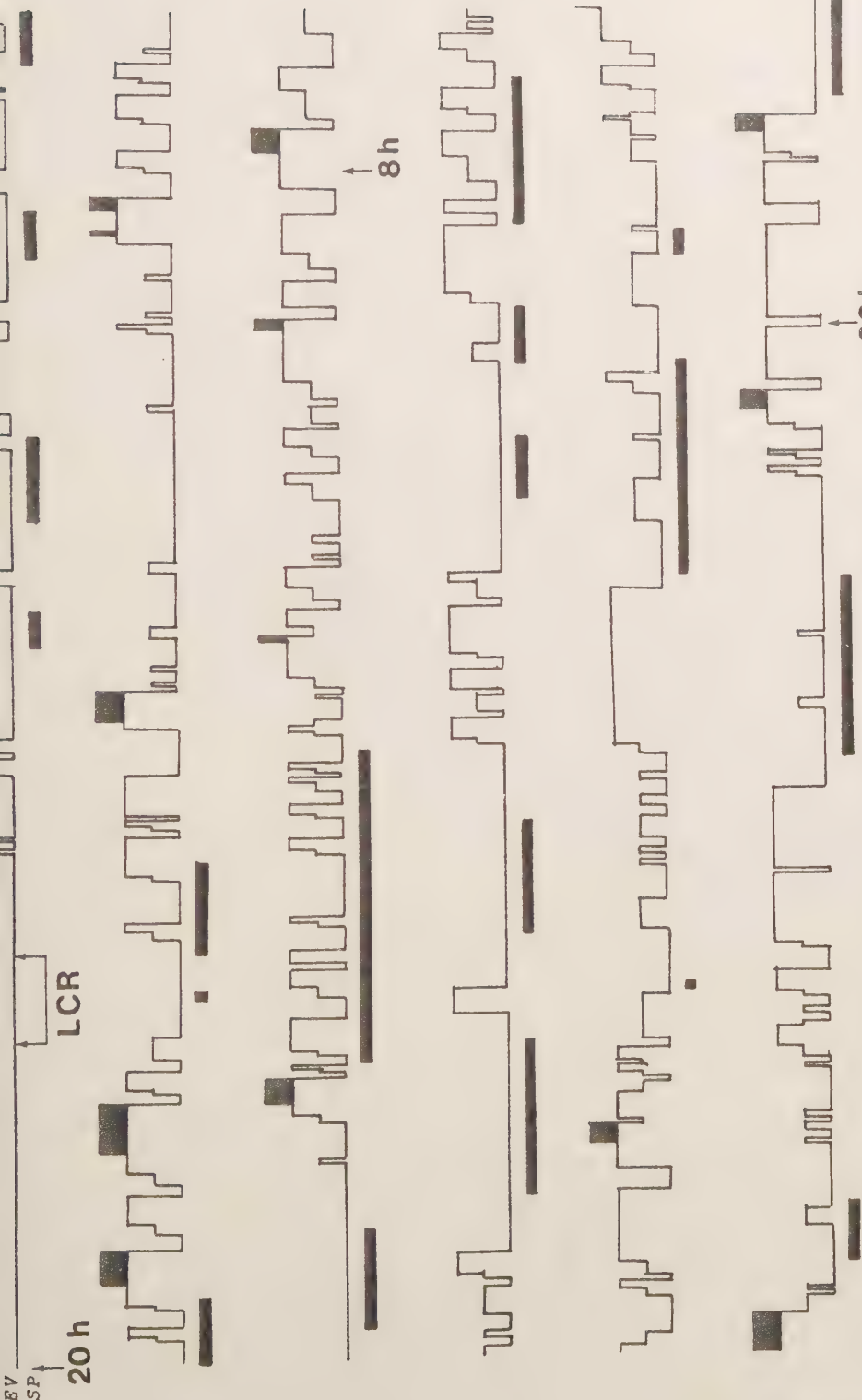


HYPNOGRAMME n° 14 : CYCLE VEILLE-SOMMEIL DE 12 A 36 HEURES APRES LE TRANSFERT N°2.

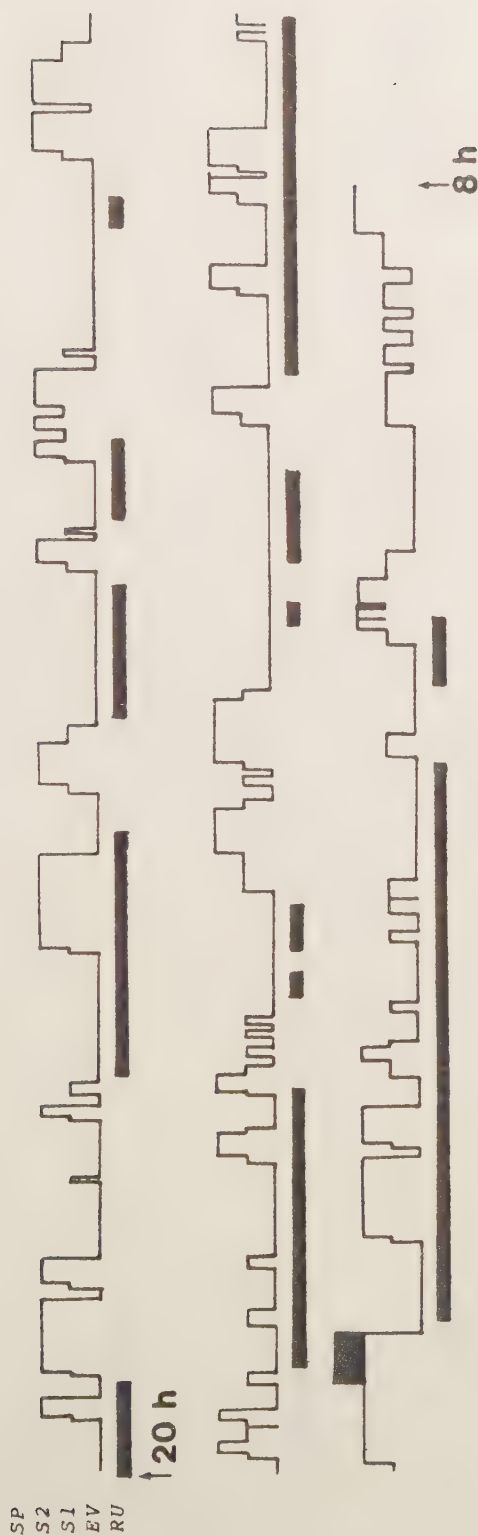


HYPNOGRAMME n°15 : CYCLE VEILLE-SOMMEIL DE 36 A 48 HEURES APRES
LE TRANSFERT N°2.

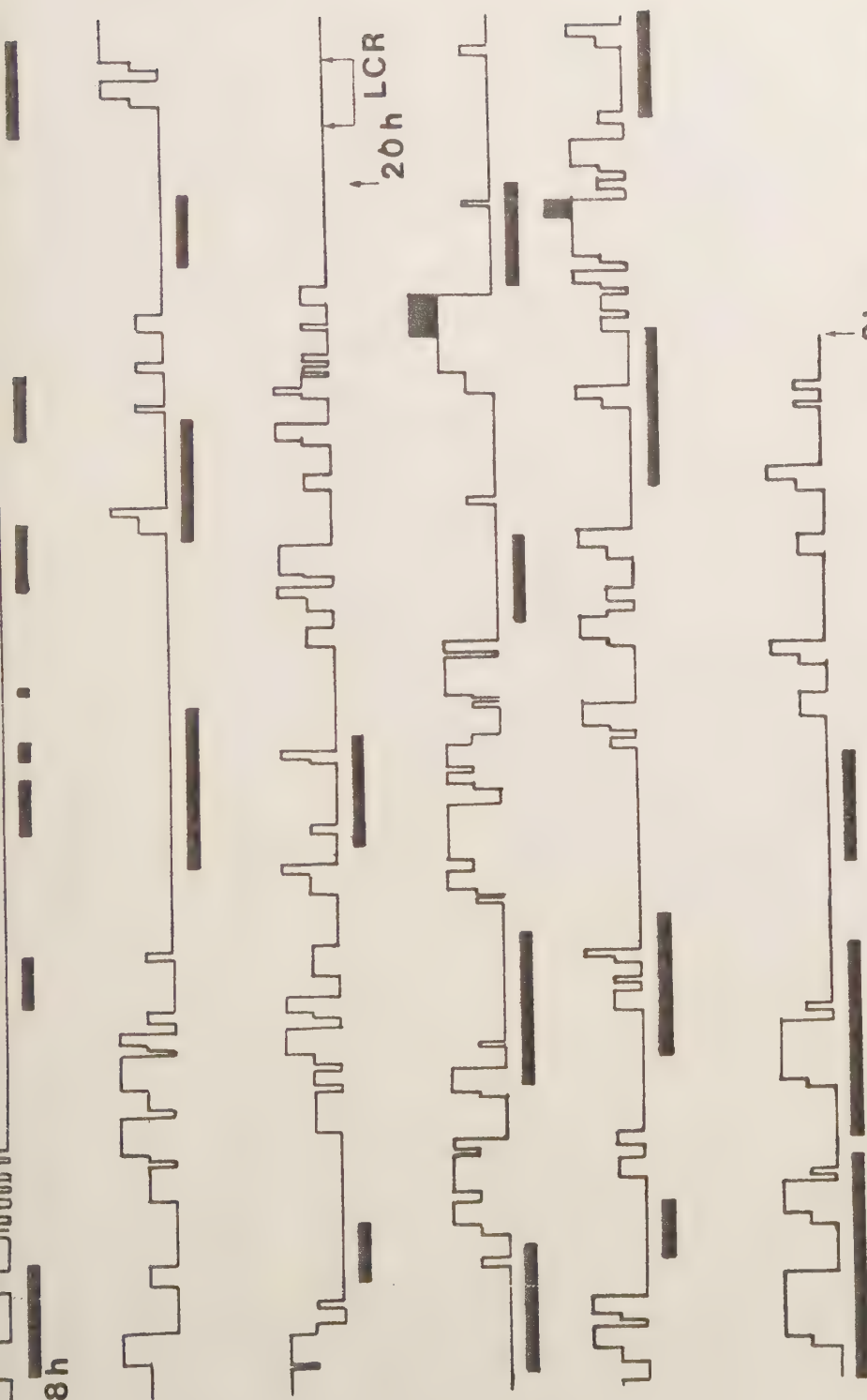




HYPNOGRAMME n° 17 : CYCLE VEILLE-SOMMEIL APRES INJECTION INTRA-VENTRICULAIRE LENTE (15 mn)
 DE 2 ml DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN (LCR) PROVENANT D'UNE BREBIS DEPRI-
 VEE PENDANT 48 HEURES (TRANSFERT n° 3) (JOURNEE TR3).



HYPNOGRAMME n° 18 : DEMI-JOURNÉE TEMOIN PRECEDANT LE TRANSFERT N° 4.

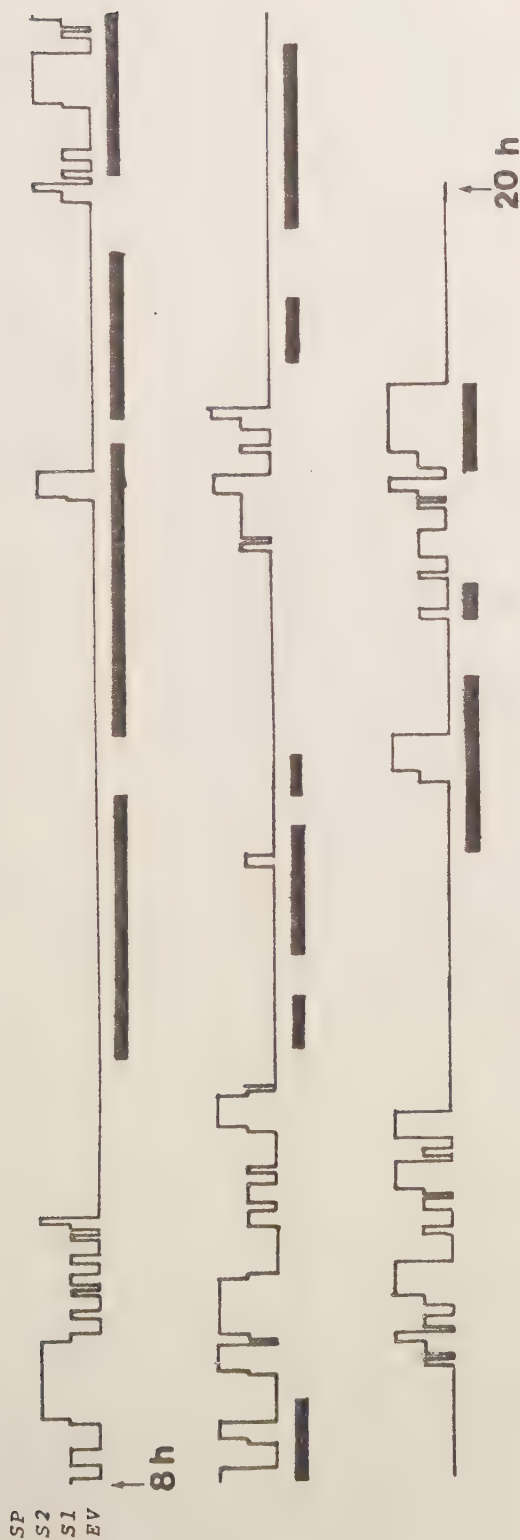


HYPNOGRAMME n°19

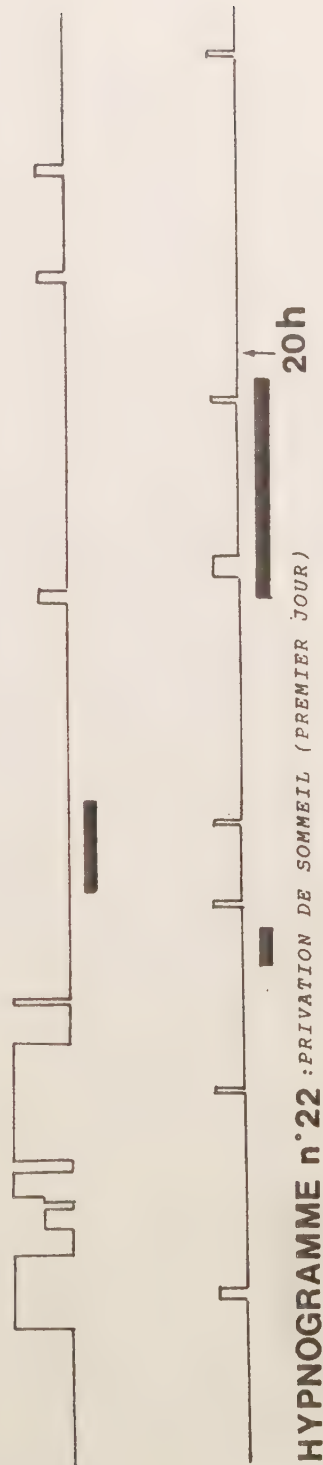
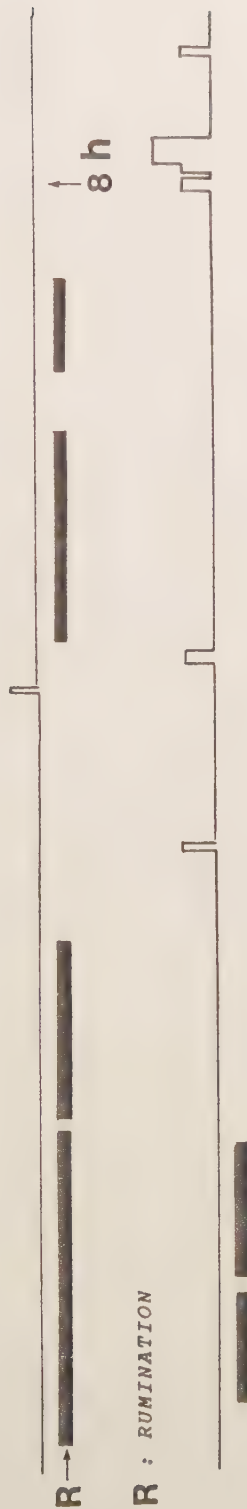
EFFETS SUR LE CYCLE VEILLE-SOMMEIL, DE L'INJECTION INTRA-VENTRICULAIRE
 LENTE (15 mn) DE 2 ml DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN (LCR) PROVENANT D'UNE
 BREBIS NON "DEPRIVEE". (TANSFERT N°4).

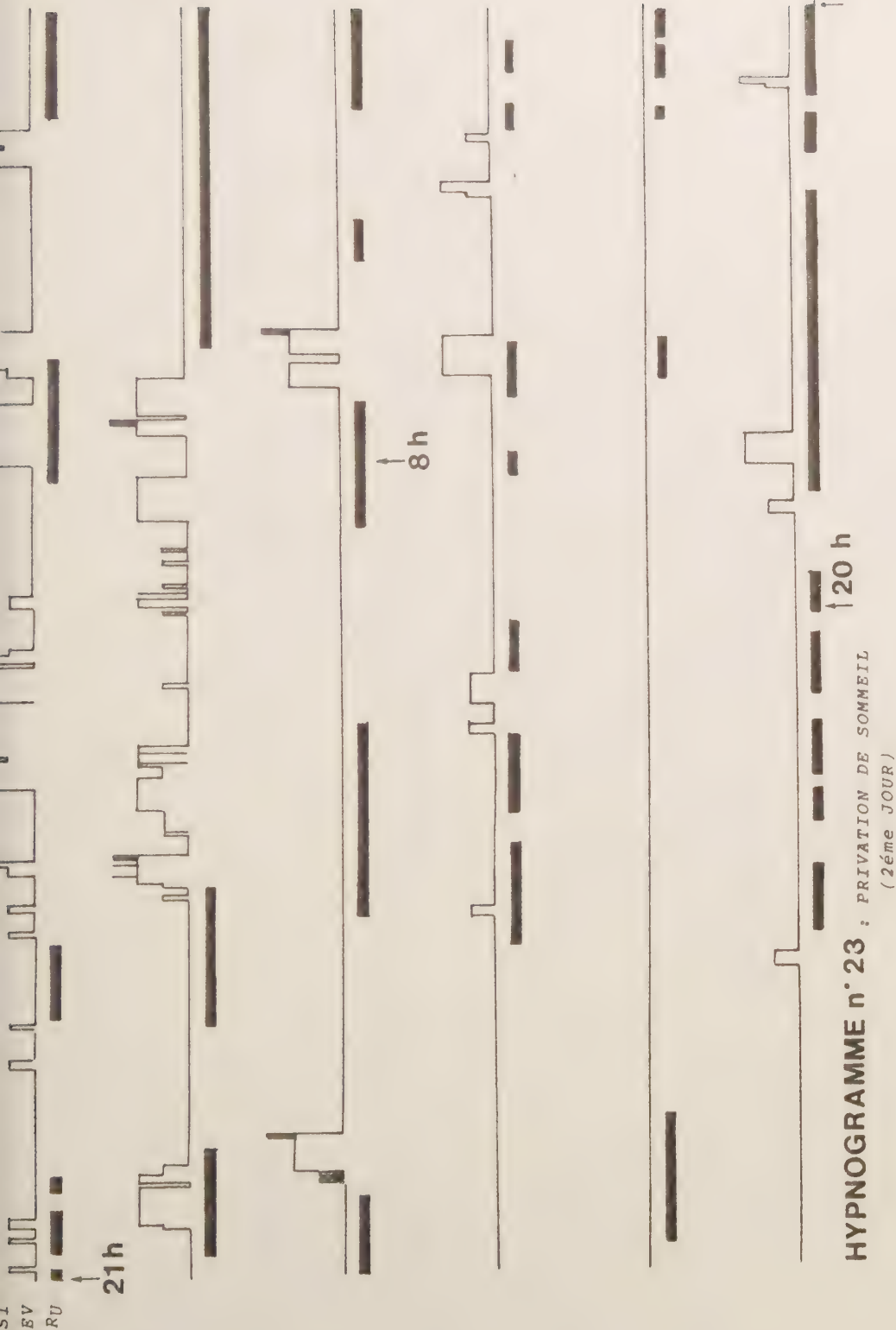


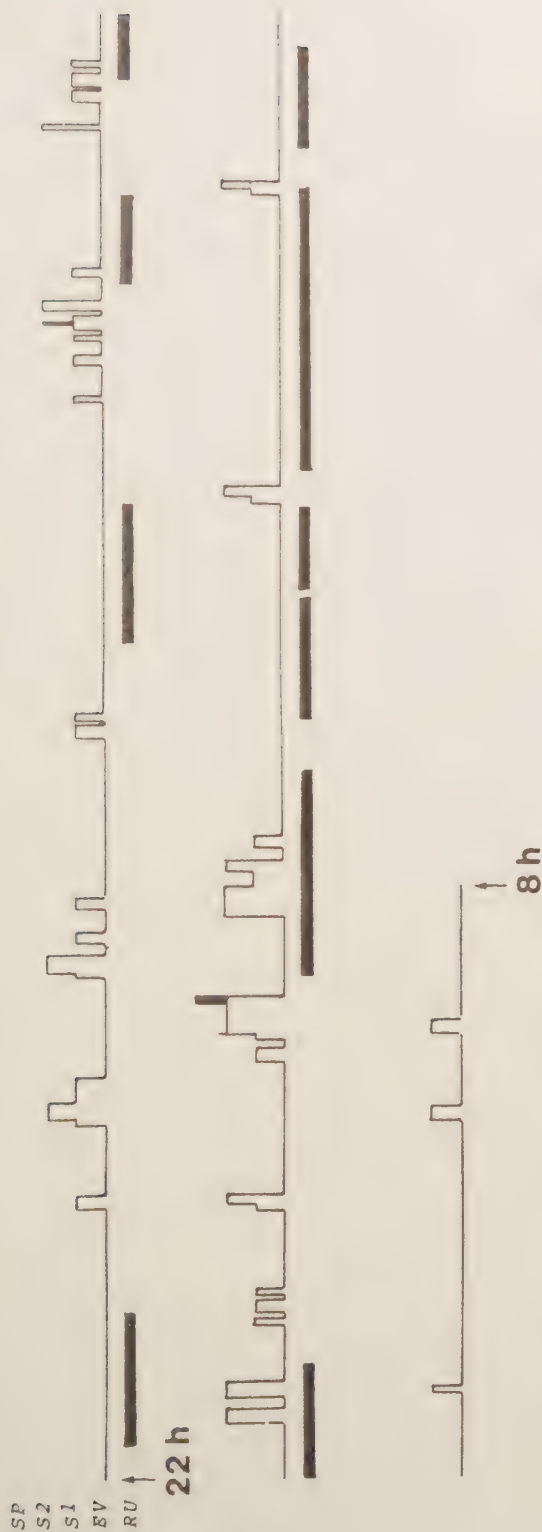
HYPNOGRAMME n° 20 : CYCLE VEILLE-SOMMEIL, DE 12 A 36 HEURES APRES LE TRANSFERT N°4.



HYPNOGRAMME n°21: CYCLE VEILLE-SOMMEIL DE 36 A 48 HEURES APRES
LE TRANSFERT N°2.

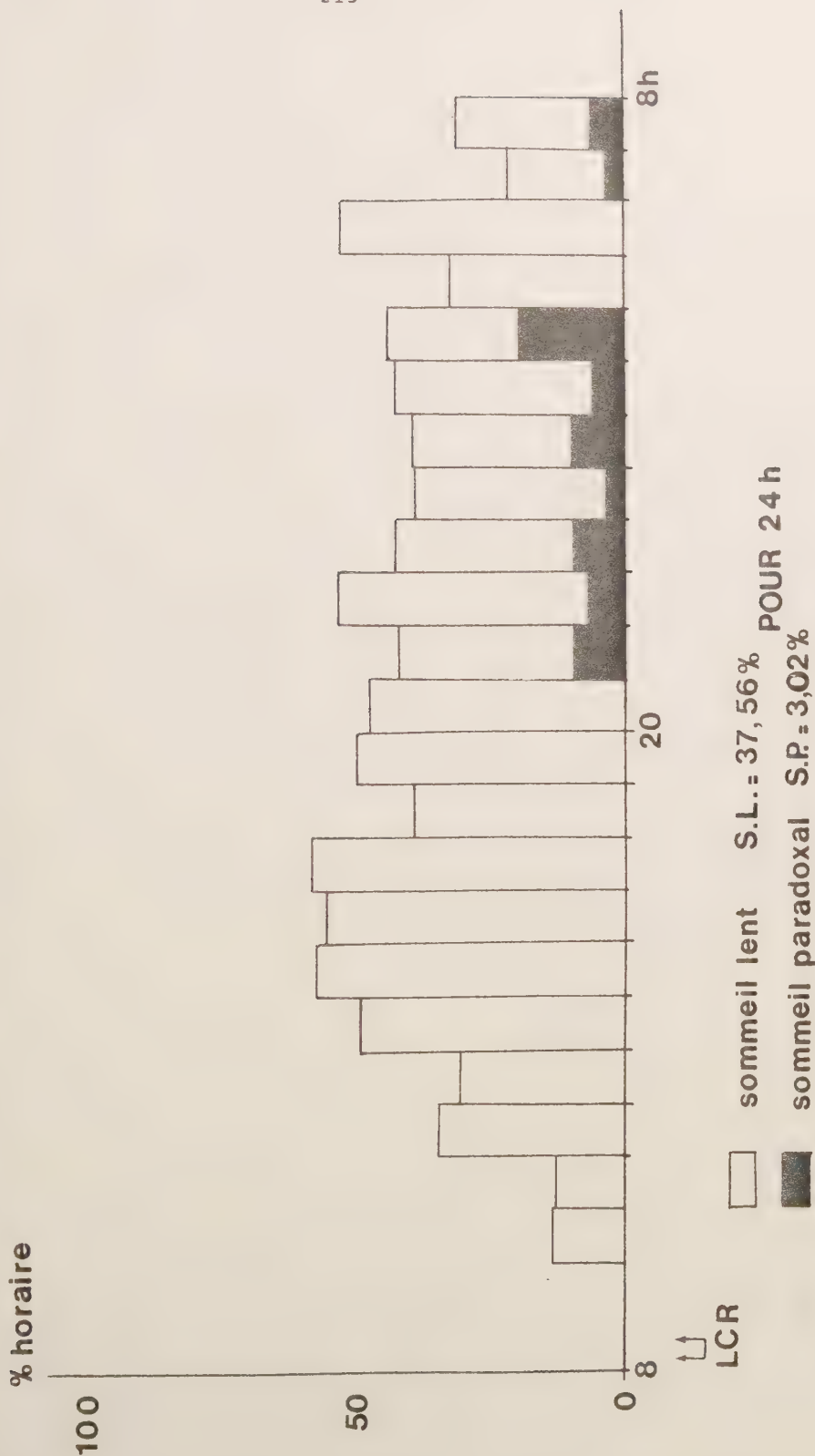






HYPNOGRAMME n° 24 :PRIVATION DE SOMMEIL
(DERNIERE DEMI-JOURNEE)

**HISTOGRAMME n° 1 : POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL APRES INJECTION
INTRA-VENTRICULAIRE RAPIDE (2 mn) DE 2 ml DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN
PROVENANT D'UN ANIMAL DEPRIVE PENDANT 60 HEURES. (JOURNEE TRI)**



HISTOGRAMME n° 2 : POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL PENDANT LES 24 HEURES QUI PRECEDENT LE TRANSFERT n°2 (JOURNEE T11)

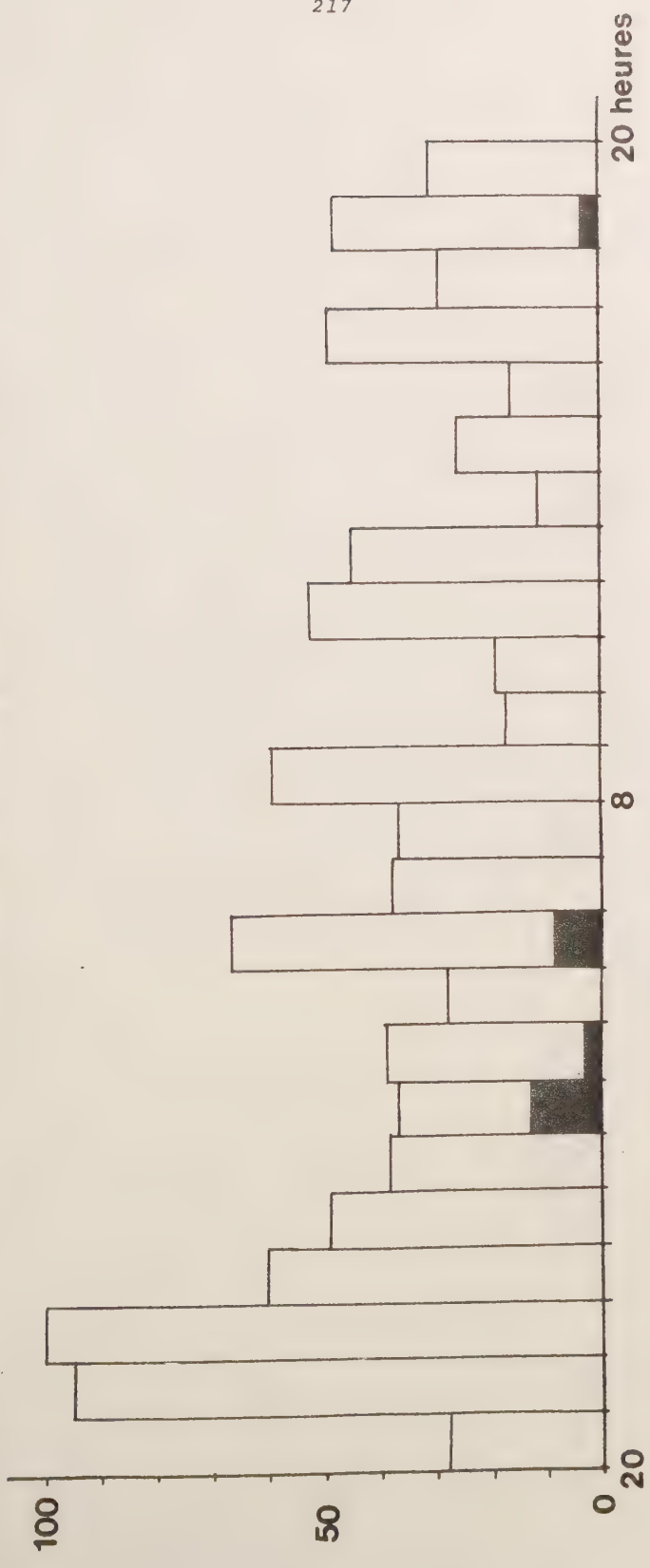


sommeil lent S.L. = 17,58 %
 sommeil paradoxal S.P. = 0,58 %

HISTOGRAMME n°3:

POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL PENDANT LES 24 HEURES QUI SUIVENT
 UNE INJECTION INTRA-VENTRICULAIRE LENTE (15ml) DE 2ml DE LIQUIDE
 CEPHALO-RACHIDIEN PROVENANT D'UN ANIMAL "DEPRIVE" PENDANT 60 HEURES.
 (TRANSFERT n°2, JOURNEE TR2A).

% horaire

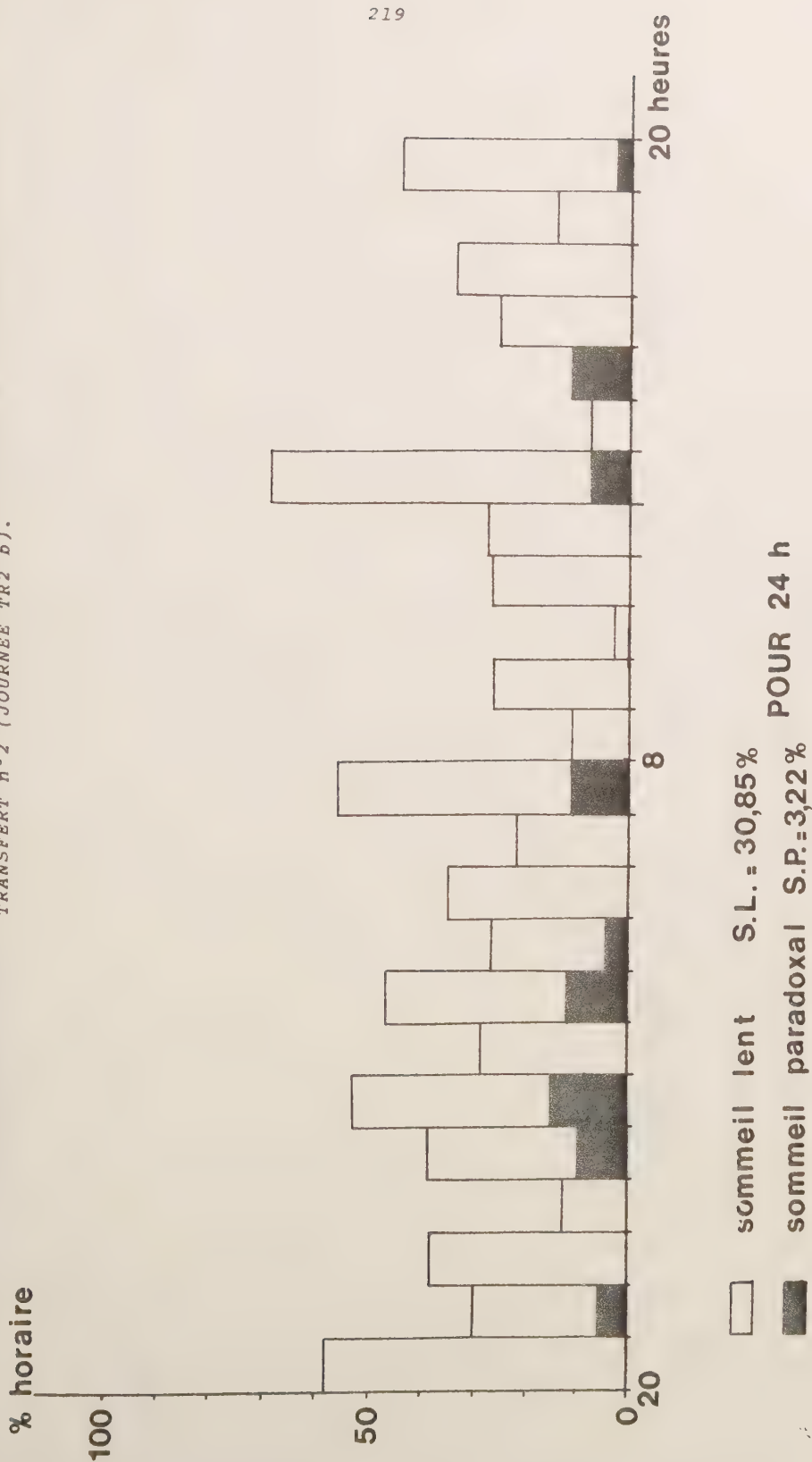


LCR

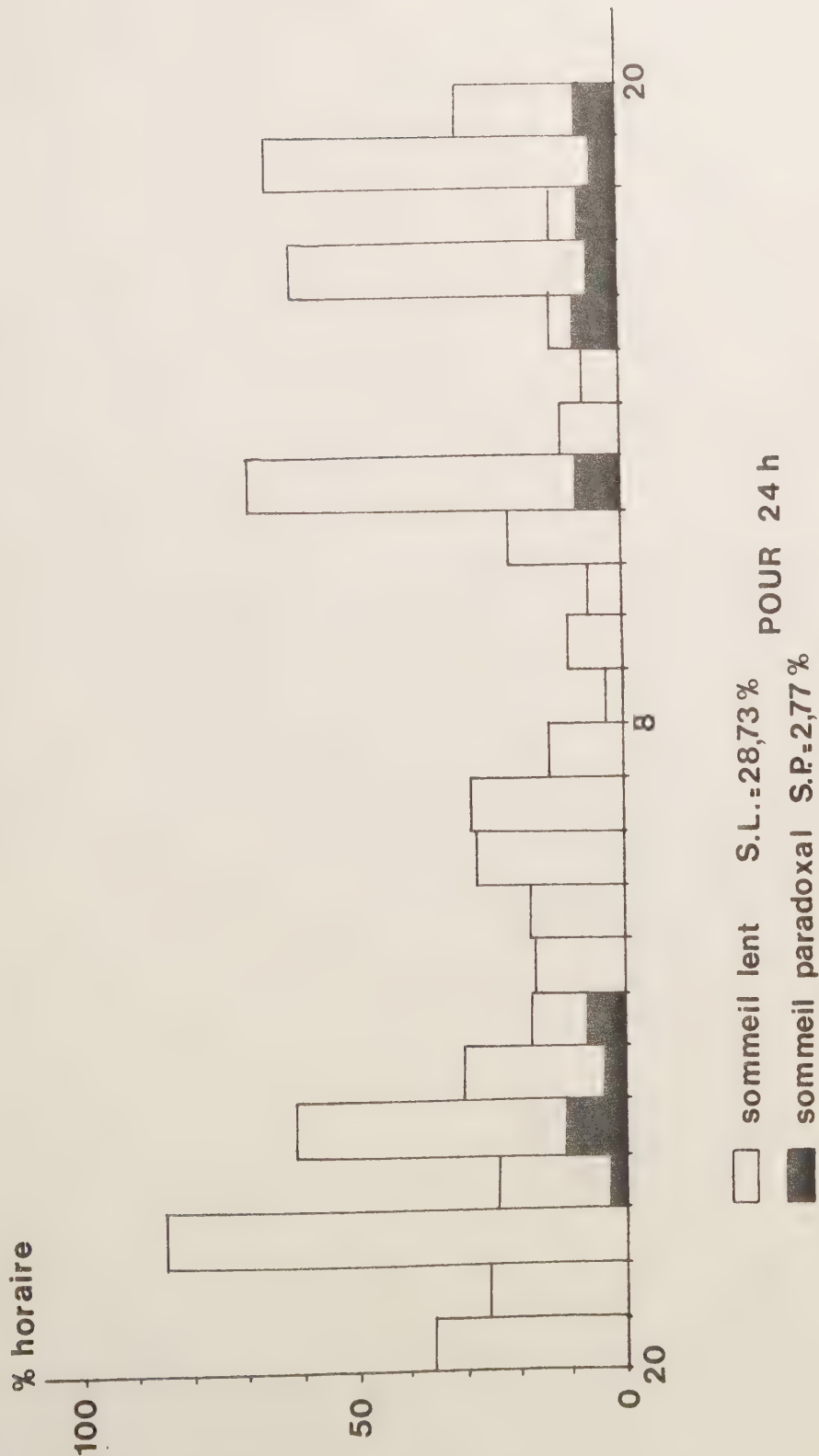
sommeil lent S.L. = 42,54%
 sommeil paradoxal S.P. = 1,16%
 POUR 24 h

HISTOGRAMME n° 4

: POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL DE 24 A 48 HEURES APRES LE TRANSFERT n° 2 (JOURNEE TR2 b).

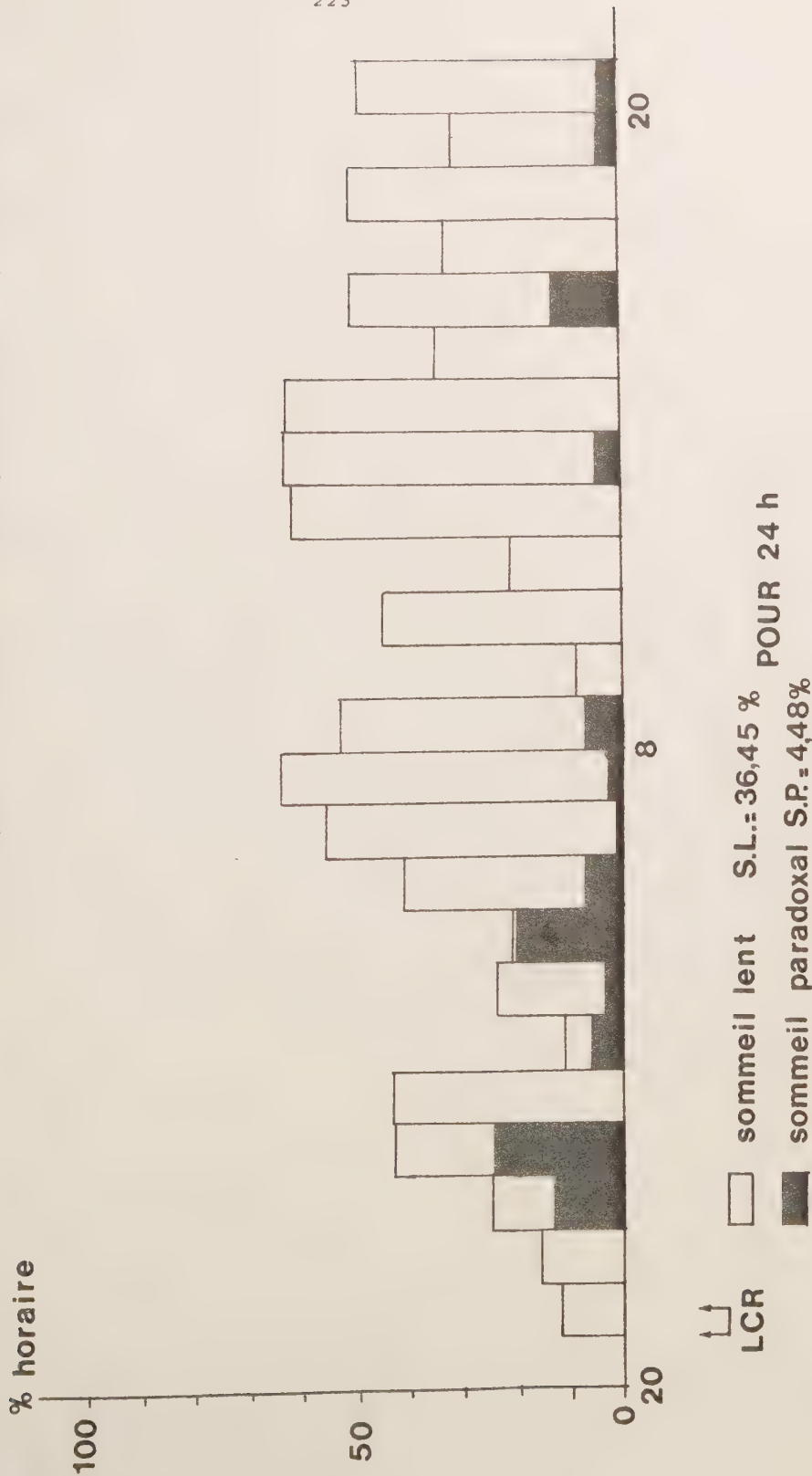


HISTOGRAMME n° 5 : POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL PENDANT LES 24 HEURES QUI PRECEDENT LE TRANSFERT N°3. (JOURNEE T 12).

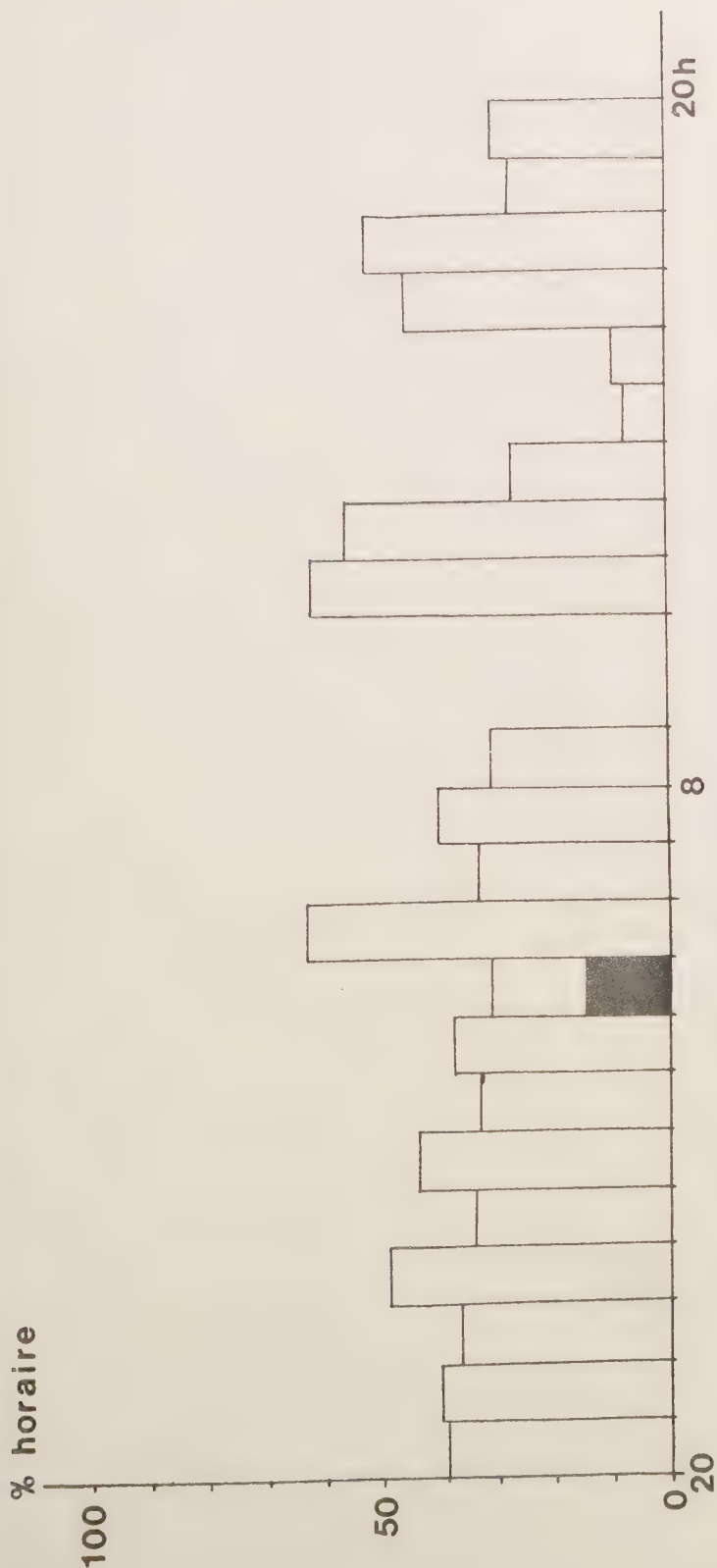


HISTOGRAMME n°6 :

POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL PENDANT LES 24 HEURES QUI SUIVENT UNE INJECTION INTRA-VENTRICULAIRE LENTE (15mn) DE 2 ml DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN PROVENANT D'UN ANIMAL "DEPRIVE" PENDANT 48 HEURES. (TRANSFERT n° 3, JOURNEE TR3)



HISTOGRAMME n° 7 : POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL PENDANT LES 24 HEURES QUI PRECEDENT LE TRANSFERT n° 4 (JOURNEE T 13).



sommeil lent S.L. = 34,37 %

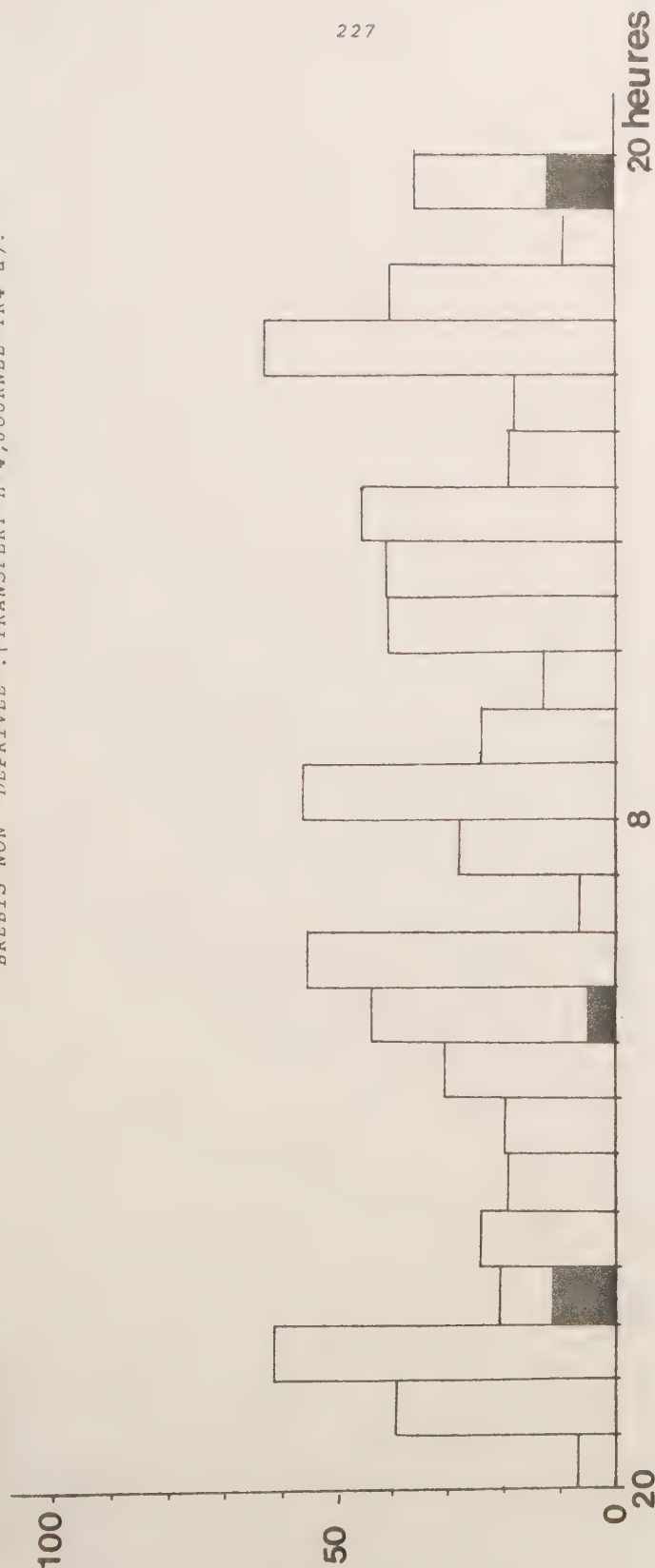
sommeil paradoxal S.P. = 0,6 %

POUR 24 h

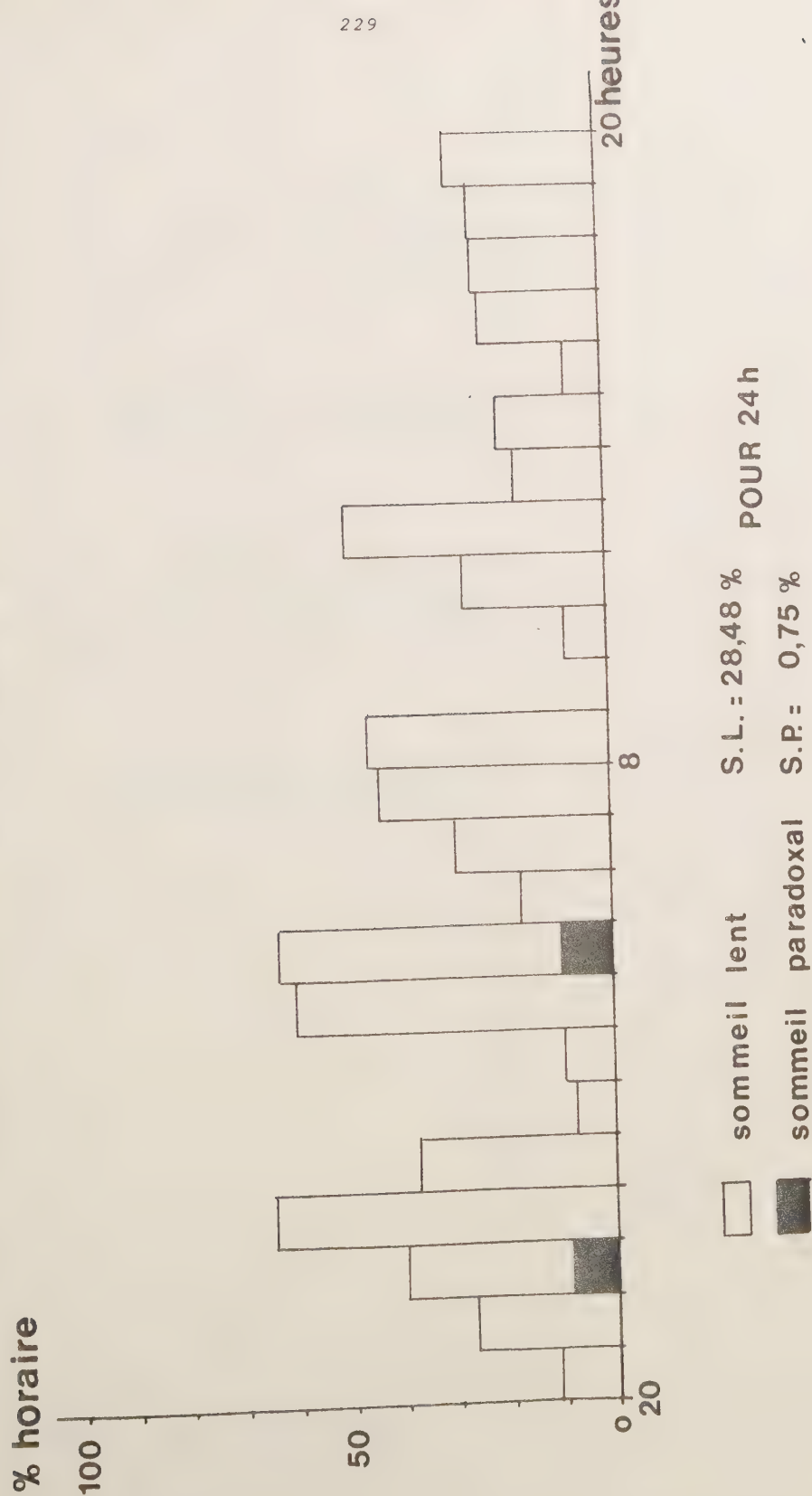
HISTOGRAMME n° 8 :

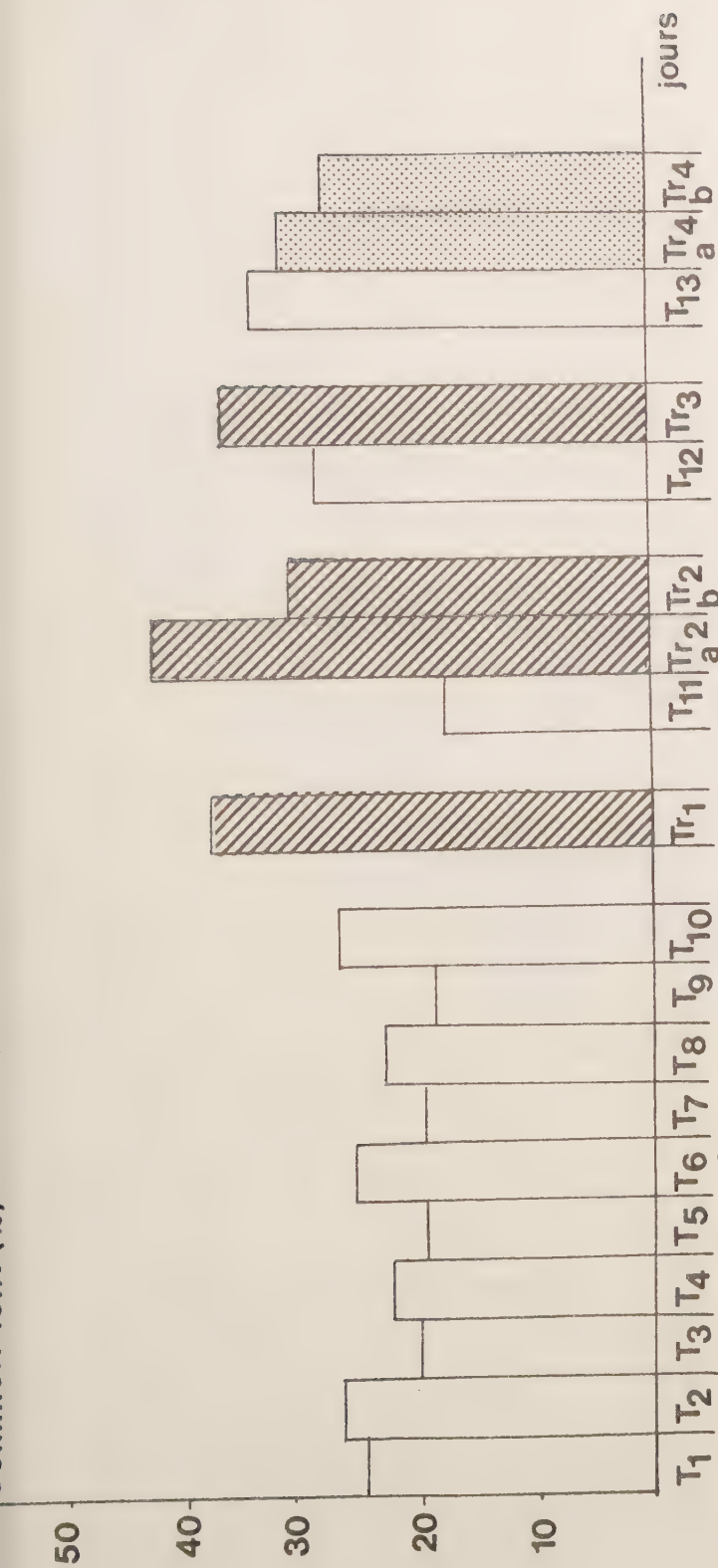
POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL PENDANT LES 24 HEURES QUI SUIVENT UNE INJECTION INTRA-VENTRICULAIRE LENTE (15 mn) DE 2 ml DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN (LCR) PROVENANT D'UNE BREBIS NON "DEPRIVEE". (TRANSFERT n° 4, JOURNEE TR 4 a).

% horaire



HISTOGRAMME n° 9 : POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL DE 24 A 48 HEURES APRES LE TRANSFERT n° 4 (JOURNEE TR4 b).





JOURS TEMOINS. (T1 à T13).

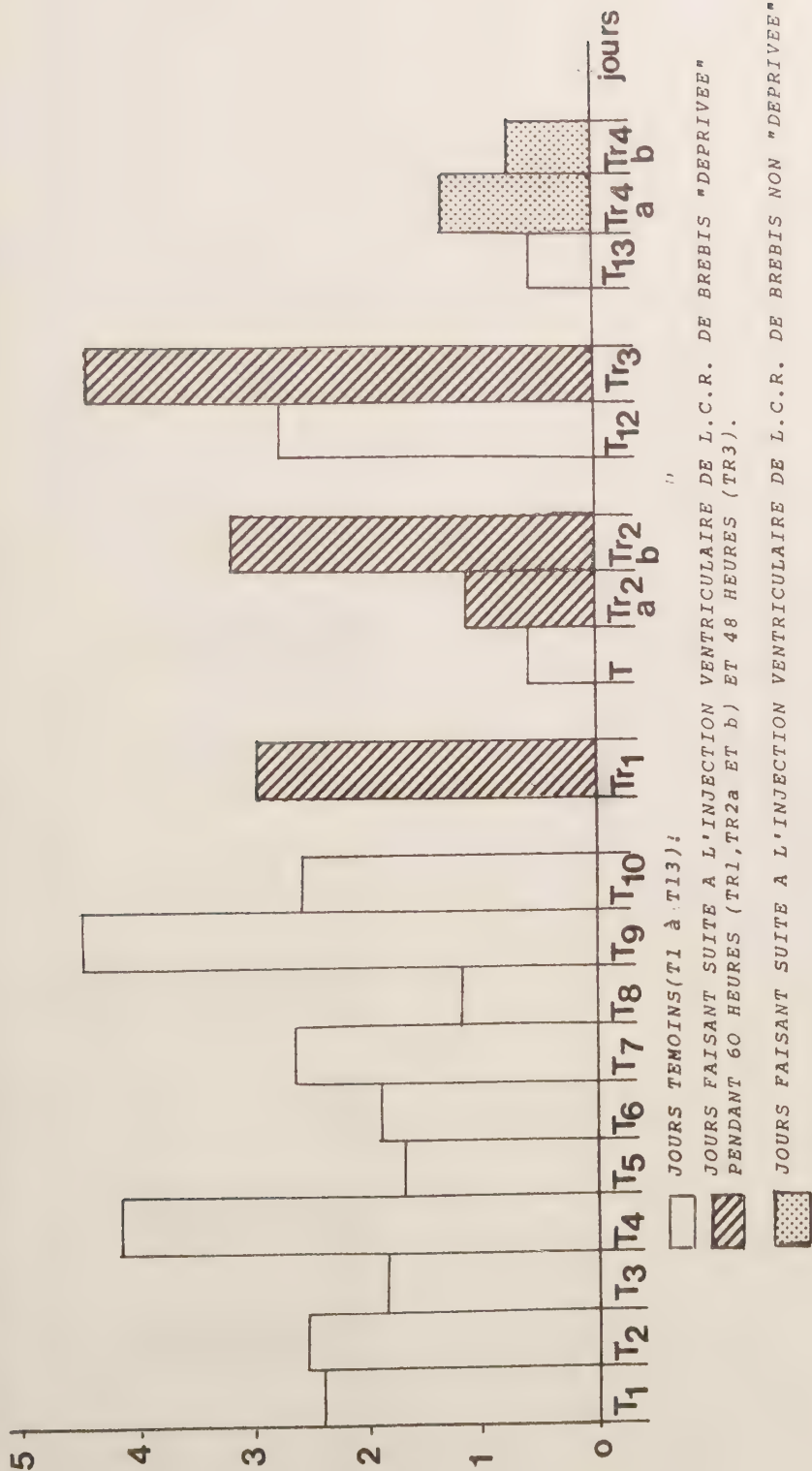
Jours faisant suite à l'injection ventriculaire de L.C.R. de brebis "deprivee" pendant 60 heures (Tr1, Tr2a et b) et 48 heures (Tr3).

Jours faisant suite à l'injection ventriculaire de L.C.R. de brebis non "deprivee".

HISTOGRAMME n° 10

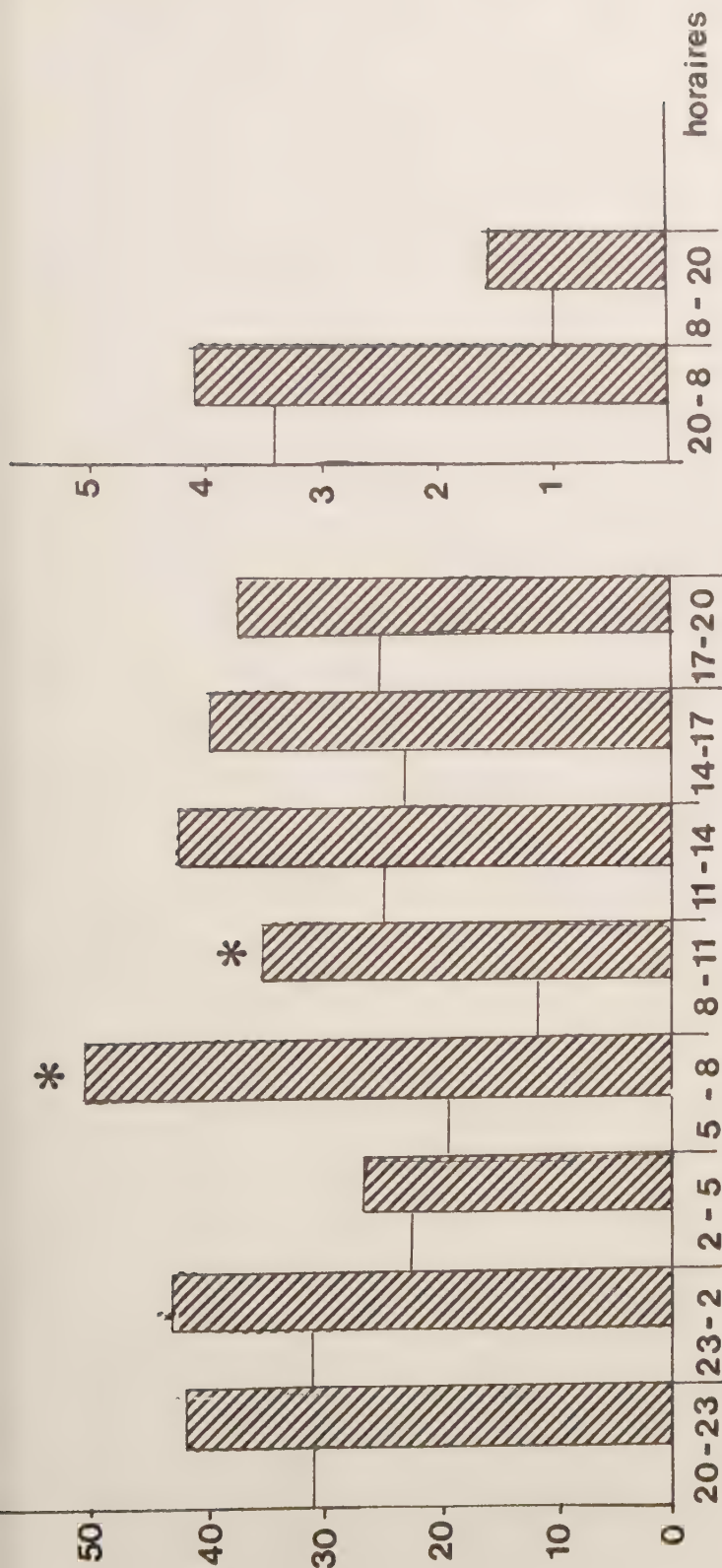
POURCENTAGES JOURNALIERS DE SOMMEIL LENT CHEZ UNE BREBIS EN CAGE A METABOLISME AVANT (T1 à T13) ET APRES (Tr1 à Tr4b) TRANSFERT DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN.

Sommeil paradoxal (%)



HISTOGRAMME n°11

POURCENTAGES JOURNALIERS DE SOMMEIL PARADOXAL CHEZ UNE BREBIS EN CAGE A METABOLISME AVANT (T1 A T13) ET APRES (T11 A T13) TRANSFERT DE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN.

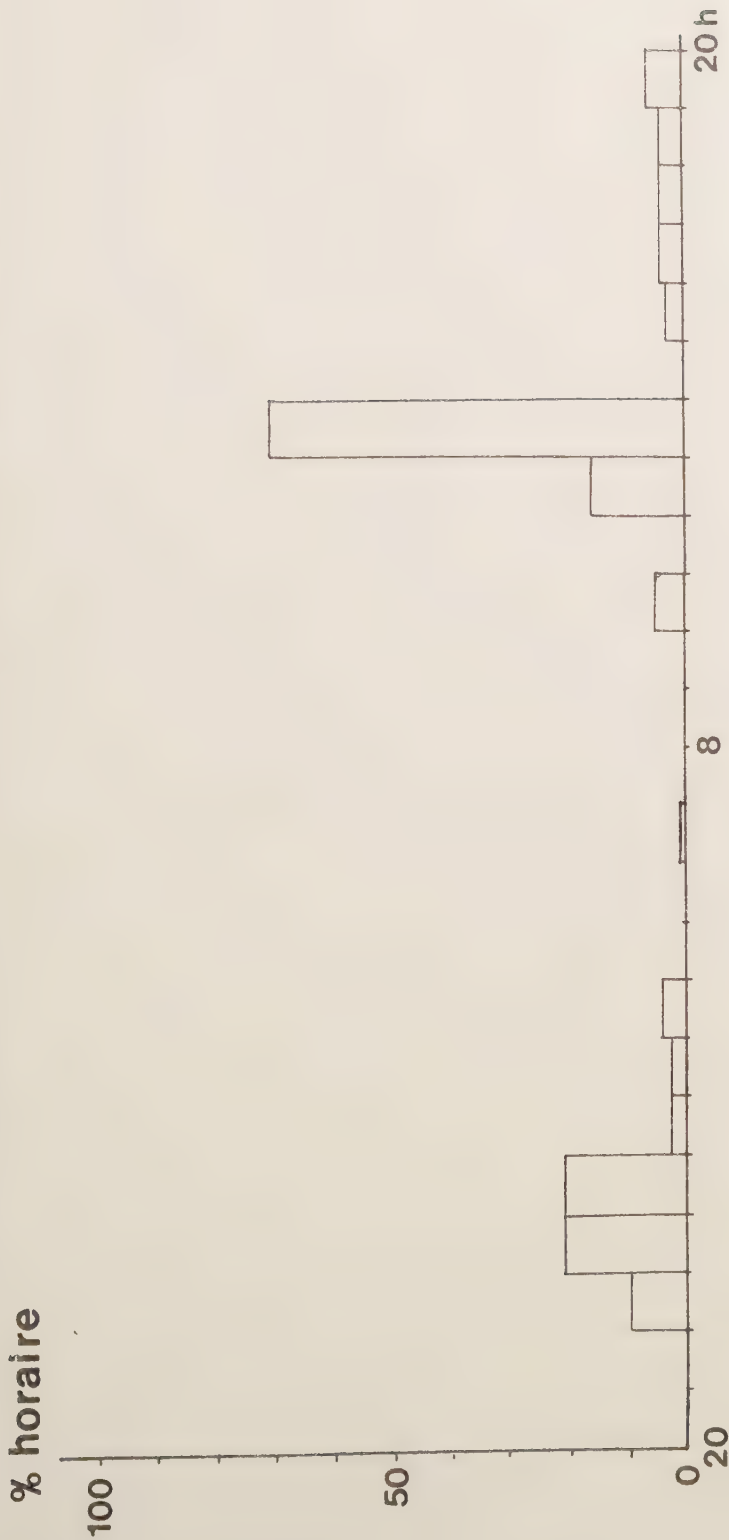


* augmentation significative (POUR PLUS DE CLARTE, LES ECARTS TYPES, D'UNE VALEUR IMPORTANTE, NE SONT PAS REPRESENTES).

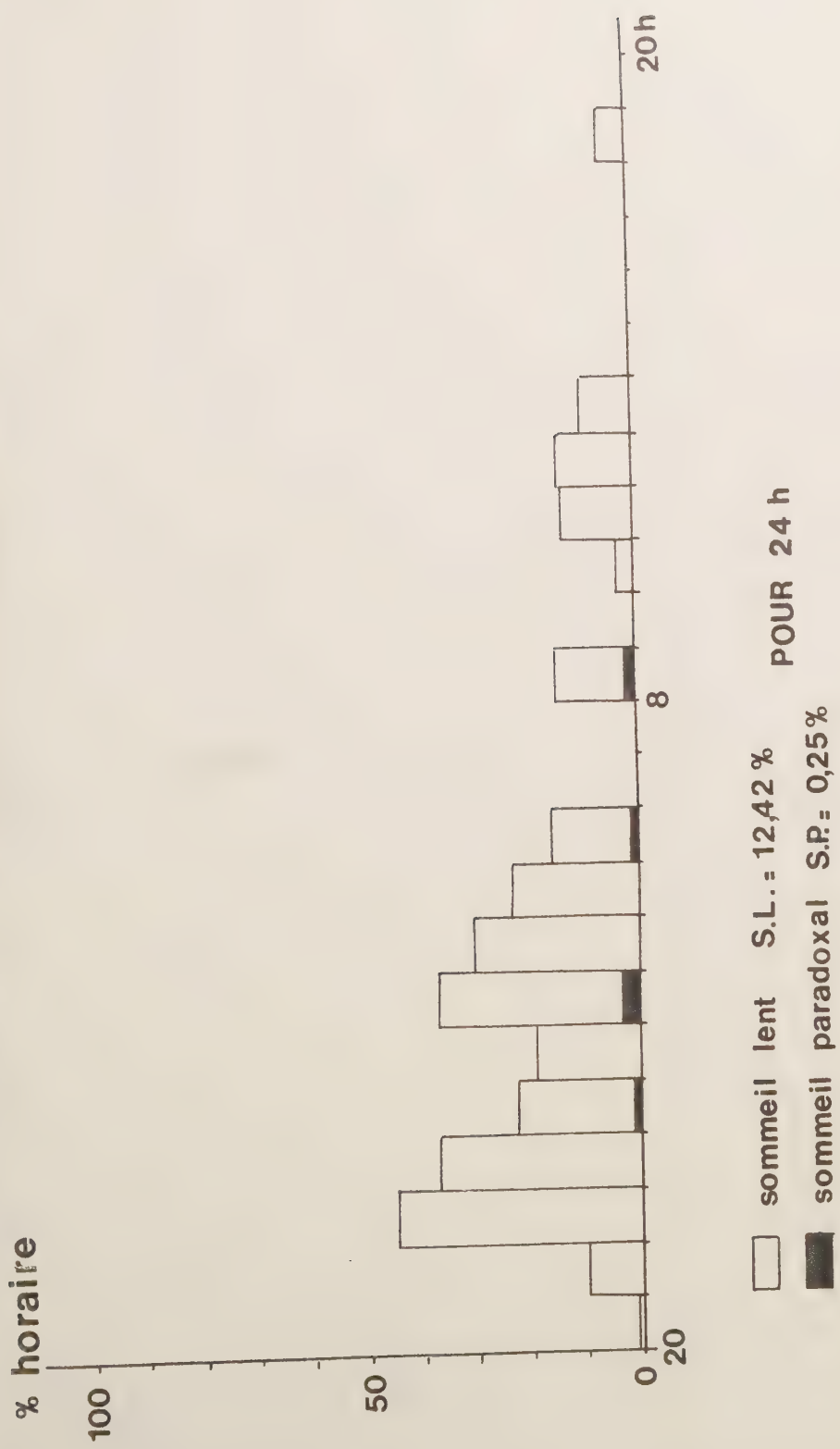
□ témoins (13 JOURS).

▨ transferts (n° 1, 2 et 3) (3 JOURS).

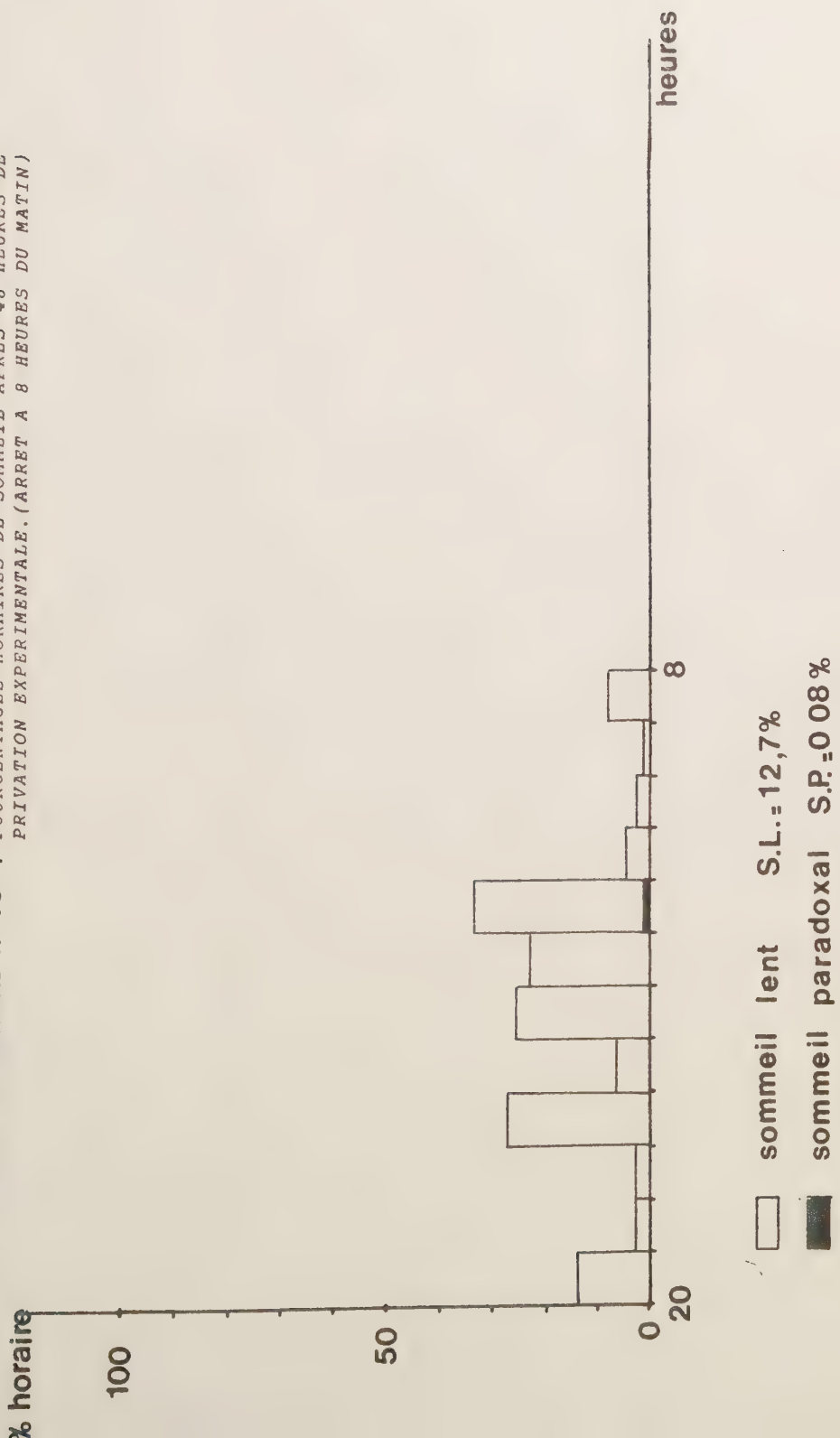
HISTOGRAMME n°13 : POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL PENDANT LES 24 PREMIERES HEURES D'UNE PRIVATION EXPERIMENTALE



HISTOGRAMME n° 14: POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL APRES 24 HEURES
DE PRIVATION EXPERIMENTALE.



HISTOGRAMME n°15 : POURCENTAGES HORAIRES DE SOMMEIL APRES 48 HEURES DE PRIVATION EXPERIMENTALE. (ARRET A 8 HEURES DU MATIN)



BIBLIOGRAPHIE

1. BAISET, A., ANDRIEU, M., COTONAT, J., MONTASTRUC, J. L., MONTASTRUC, P. (1976). Dopamine: quelques acquisitions physiologiques et pharmacologiques récentes. Rev. Méd. Toulouse, XII, 725-739.
2. BALCH, C. C. (1955). Sleep in ruminants. Nature, 175, 940-941.
3. BARTON, A., BLIGH, J., SHARMAN, D. F. (1969). Improved techniques for the chronic cannulation of the lateral cerebral ventricle and the cisterna magna of the welsh mountain sheep. J. Physiol. (LONDON), 200, 25 P-27 P.
4. BATANI, C., MORUZZI, G., PALESTINI, M., ROSSI, G. F., ZANCHETTI, A. (1958). Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. Science, 128, 30-32.
5. BATINI, C., MORUZZI, G., PALESTINI, M., ROSSI, G. F., ZANCHETTI, A. (1959). Effects of complete pontine transections on the sleep-wakefulness rhythms: the midpontine pretrigeminal preparation. Arch. Ital. Biol., 97, 1-12.
6. BATINI, C., MAGNI, F., PALESTINI, M., ROSSI, G. F., ZANCHETTI, A. (1959). Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioural activation in the midpontine pretrigeminal cat. Arch. Ital. Biol., 97, 13-25.

7. BATINI, C., PALESTINI, M., ROSSI, G.F., ZANCHETTI, A. (1959). EEG activation patterns in the midpontine pretrigeminal cat following sensory deafferentation. Arch. Ital. Biol., 97, 26-32.
8. BELL, F.R. (1958). The electro-encephalogram in conscious goats and its association with the ruminant state. J. Physiol., 143, 46-47.
9. BELL, F.R. (1960). The electro-encephalogram of goats during somnolence and rumination. Anim. Behav., 8, 39-45.
10. BELL, F.R., ITABISASHI, T. (1973). The electro-encephalogram of sheep and goats with special reference to rumination. Physiol. and Behav., 11, 503-514.
11. BENOIT, O., BLOCH, V. (1960). Seuil d'excitation réticulaire et sommeil profond chez le chat. J. Physiol. (PARIS) 52, 17-18.
12. BERLUCCHI, G., MAFFEI, L., MORUZZI, G., STRATA, P. (1963). Mécanismes hypnogènes du tronc de l'encéphale antagonistes du système réticulaire activateur. Dans: Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil. M. Jouvet (Editeur). Centre National de la Recherche Scientifique. 89-99.
13. BIZZI, E., BROOKS, D.C. (1963). Brain stem-electrical activity during deep sleep. Science, 141, 270-284.

14. BLOCH, V., BONVALLET, M. (1964). Interaction des formations réticulaires mésencéphaliques et bulbaires. J. Physiol. (Paris), 53, 280-281.
15. BOBILLIER, P., SEGUIN, S., PETITJEAN, F., BUDA, C., SALVERT, D., JANIN, M., CHOUVET, G., SOUCHIER, C., JOUVET, M. (1980). Augmentation de la consommation cérébrale locale de glucose dans les plexus choroïdes au cours du sommeil lent chez le chat. C.R. Acad. Sc. (Paris), 291, Série D, 91-96.
16. BONVALLET, M., HUGELIN, A., DELL, P. (1956) Milieu intérieur et activité automatique des cellules réticulaires mésencéphaliques. J. Physiol. (Paris) 48, 403-406.
17. BONVALLET, M., ALLEN, Jr. MB (1962). Localisation des formations bulbaires intervenant dans le contrôle des différentes manifestations de l'activation réticulaire. C.R. Soc. Biol. 156, 597-601.
18. BONVALLET, M., ALLEN, Jr. M.B. (1963). Prolonged spontaneous and evoked reticular activation following discrete bulbar lesion. Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol., 15, 969-988.
19. BONVALLET, M., DELL, P. (1963). Contrôle bulbaire du système activateur. Dans: Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil. M. Jouvét. (Editeur). Centre National de la Recherche Scientifique. 132-149.

20. BREMER, F. (1935). Cerveau isolé et physiologie du sommeil. C.R. Soc. Biol. 118, 1235-1241.
21. BREMER, F. (1935). Quelques propriétés électriques du cortex cérébral isolé. C.R. Soc. Biol., 118, 1241-1244.
22. BREMER, F. (1936). Nouvelles recherches sur le mécanisme du sommeil. C.R. Soc. Biol., 122, 460-464.
23. BREMER, F. (1936). Activité électrique du cortex cérébral dans les états de sommeil et de veille chez le chat. C.R. Soc. Biol., 122, 464-467.
24. CASPERS, H. (1962). Die Veränderungen der corticalen Gleichspannung und ihre Beziehungen zur senso-motorischen Aktivität (Verhalten) bei Weckreizungen am freilebenden Tier. XXII International. Cong. Physiol. Leyde. Excerpta Medica. 443-447.
25. CHANG, Y. F., MYSLINSKI, H. and N. R. (1980) Enhancement of hexobarbital-induced sleep by lysine and its metabolites. Life Science, 28, 407-413.
26. CHOUVET, G., VERCHERE, G., MOURET, J., JEAN NEROD, M., JOUVET, M. (1971). Analyse séquentielle des mouvements des yeux au cours du sommeil paradoxal chez l'homme. C.R. Soc. Biol., 165, 1654-1659.

27. CIANCHETTI, C., MASALA, C., MANGONI, A., GESSA, G.L. (1980). Suppression of REM and Delta Sleep by Apomorphine in Man: A Dopamine Mimetic Effect. Psychopharmacology, 67, 61-65.
28. COCULESCU, M., SERBANESCU, A., TEMELI, E. (1979). Influence of Arginine Vasotocin Administration on Nocturnal Sleep of Human Subjects. Waking and Sleeping, 3, 273-277.
29. DAMLSTROM, A., FUXE, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. Acta Physiol. Scand., 62, suppl. 232, 80p.
30. DALLAIRE, A., TOUTAIN, P.L., RUCKEBUSCH, Y. (1974). Sur la périodicité du sommeil paradoxal: Faits et hypothèses. Physiol. and Behav., 13, 395-400.
31. DANGUIR, J., (1980). Qui dîne, dort... La Rech., 11/117, 1444-1445.
32. DANGUIR, J., STYLIANOS, N. (1979). Dependence of sleep on nutrients availability. Physiol. & Behav., 22, 735-740.
33. DANGUIR, J., STYLIANOS, N., (1980). Intravenous infusions of nutrients and sleep in the rat: an ischymetric sleep regulation hypothesis. Am. J. of Physiol., 238/4, E 307-E 312. Nutrition Abs. & Rev., 50/12, Res. 8044.

34. DANGUIR, J., STYLIANOS, N. (1980). Circadian sleep and feeding patterns in the rat; possible dependence on lipogenesis and lipolysis. Am. J. of Physiol., 238, E 223-E 230.
35. DANGUIR, J., STYLIANOS, N., GERARD, M. (1980). Relation between feeding and sleep patterns in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 9315, 820-830. & Excerpta Medica, 4914, Res. 1504.
36. DELL, P., BONVALLET, M., HUGELIN, A. (1954) Tonus sympathique, adrénaline et contrôle réticulaire de la motricité spinale. Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol., 6, 599-618.
37. DELORME, F. (1966). Monoamines et sommeil Thèse de médecine. LYON.
38. DELORME, F., VIMONT, P., JOUVET, D. (1964) Etude statistique du cycle veille sommeil chez le chat. C.R. Soc. Biol. 158, 2128-2130.
39. DELORME, F., JEANNEROD, M., JOUVET, M. (1965). Effets remarquables de la réserpine sur l'activité EEG phasique. C.R. Soc. Biol., 159, 900-903.
40. DELORME, F., RIOTTE, M., JOUVET, M. (1966) Conditions de déclenchement du SP par les acides gras à chaîne courte chez le chat pontique chronique. C.R. Soc. Biol., 160, 1457-1460.

41. DELORME, F., FROMENT, J. L., JOUVET, M.
(1966). Suppression du sommeil par la Parachlorophenylalanine et la P chlorométhamphétamine. C.R. Soc. Biol., 160, 2347-2351.
42. DEMENT, D. C. (1958). The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol., 10, 291-296.
43. DEMENT, W. C., KLEITMAN, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. J. Exptl. Psychol., 53, 339-346.
44. DEMENT, W. C., KLEITMAN, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol., 9, 673-690.
45. DEMENT, W. C., D. M., D. Ph. (1963). Studies on the function of REM (Paradoxical) sleep in Human Subjects. Dans: Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil. M. JOUVET (Editeur) Centre National de la Recherche Scientifique. 571-608.
46. DERBYSHIRE, A. J., REMPEL, B., FORBES, A. LAMBERT, E. F. (1936). The effect of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. Am. J. of Physiol., 116, 557-596.

47. DRUCKER-COLIN, R. (1973). Crossed perfusion of a sleep inducing brain tissue substance in conscious rats. Brain Res., 56, 123-134.
48. DRUCKER-COLIN, R. (1975). Neurohumoral correlates of sleep: Increase of proteins during REM sleep. Experientia, 31, 551-553.
49. DRUCKER-COLIN, R., ROJAS-RAMIREZ, J. A., VERA-TRUEBA, J., MONROY-AYALA, G., HERNANDEZ-PEON, R. (1970). Effect of cross perfusion of the midbrain reticular formation upon sleep. Brain Res., 23, 269-273.
50. DRUCKER-COLIN, R., GIA COBINI, E. (1974) Sleep-inducing effect of piperidine Brain Res., 88, 1-4.
51. DRUCKER-COLIN, R., SPANIS, C. W., COTMAN, G. W., Mc GAUGH, J. L. (1975). Changes in protein levels in perfusates of freely moving cats: Relation to behavioral state. Science, 187, 963-965.
52. DRUCKER-COLIN, R., TUENA DE GOMEZ-PUYO, M., DEL CARMEN GUTIERREZ, M., DREYFUS-CORTES, G. (1980). Immunological approach to the study of neurohumoral sleep factors: effects on REM sleep of antibodies to brain stem proteins. Experiment. Neurology, 69, 563-575.

53. DRUCKER-COLIN, R., ZAMORA, J., BERNAL-PEDRAZA, J., SOSA, B. (1980). Modification of REM sleep and phasic associated activities by protein synthetis inhibitors. Excerpta Medica, 49/4, Res. 1500, p. 297.
54. DUSAN-PEYRETHON, D., PEYRETHON, J., JOUVET, M. (1967). Etude quantitative des phénomènes phasiques du sommeil paradoxal pendant et après sa déprivation instrumentale. C.R. Soc. Biol., 161, 2530-2533.
55. FARADJI, H., CESPUGLIO, R., VALATX, J.L., JOUVET, M. (1979). Effets du jeûne sur les phénomènes phasiques du sommeil paradoxal chez la souris. Physiol. & Behav., 23, 539-546.
56. FENCL, V., KOSKI, G., PAPPENHEIMER, J.R. (1971). Factors in cerebrospinal fluid from goats that affect sleep and activity in rats. J. of Physiol. (London), 216, 565-589.
57. FELDMAN, S.M., WALLER, H.J. (1962). Dissociation of electrocortical activation and behavioral arousal. Nature 196, 1320-1322.
58. FALCK, B. (1962). Observation on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. Acta Physiol. Scand., 56, suppl. 197, 1-26.

59. FALCK, B., HILLARP, N.A., THIEME, G., TORP, A. (1962). Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J. Histochem. cytochem., 10, 348-354.
60. FIDIGER, M.C. (1978). Kainic acid lesions of the striatum: a pharmacological and behavioural model of Huntington's disease. In: Kainic acid as a tool in neurobiology. E.G. Mc Geer Editors. Raven Press. New York. 161-176.
61. GOODMAN, L.S., GILMAN, A. (1975). The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman L.S. and Gilman A. (Eds) Fifth edition. Macmillan publishing C.O., INC. New York.
62. HAWKINS, J., PHILLIPS, N., MOORE, J.D., GILLILAND, M.A., DUNBAR, S., MICKS, R.A. (1980) Emotionality and REM sleep deprivation: a rat swimming model. Physiol. & Behav., 25/2, 167-171.
63. HENDLEY, C.D. (1963). Sharp waves in lateral geniculate of cat with eye movements during low voltage sleep. Fed. Proceed, 22, 637-645.
64. HENDRICKS, J.C., MORRISON, A.R., FARNBACH, G.L., STEINBERG, S.A., MANN, G. (1981). A disorder of REM sleep in cat. Journ. Amer. Vet. Med. Ass., 178/1, 55-87.

65. HENDRICKS, J.C., MORRISON, A.R. (1981). Normal and abnormal sleep in Mammals. Journal. Amer. Vet. Med. Ass., 178/2, 121-126.
66. HENNEVIN, E., LECONTE, P. (1977). Etude des relations entre le sommeil paradoxal et les processus d'acquisition. Physiol. & Behav., 18/2, 307-319.
67. HESS, W.R. (1931). Le sommeil. C.R. Soc. Biol., 107, 1333-1364.
68. HOBSON, J.A. (1964). L'activité électrique phasique du cortex et du thalamus au cours du sommeil désynchronisé chez le chat. C.R. Soc. Biol., 158, 213-216.
69. HOKFELT, T. (1981). Les messagers chimiques du cerveau. La Rech., 12/122, 558-570.
70. JEANNEROD, M., MOURET, J. (1963). Etude comparative des mouvements oculaires observés chez le chat au cours de la veille et du sommeil. J. Physiol. (Paris), 55, 268.
71. JEANNEROD, M., MOURET, J., JOUVET, M. (1964). Analyse structurale et pharmacologique des mouvements des yeux au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. C.R. Soc. Biol., 158, 760-763.

72. JONES, B.E., BOBILLIER, P., JOUVET, M.
(1969). Effets de la destruction
des neurones contenant des caté-
cholamines du mésencéphale sur le
cycle veille-sommeil du chat. C.R.
Soc. Biol., 163/1, 176-180.

73. JOUVET, D., VALATX, J.L., JOUVET, M. (1961)
Etude polygraphique du sommeil du
chaton. C.R. Soc. Biol., 155, 1660-
1664.

74. JOUVET, D., VALATX, J.L. (1962). Etude po-
lygraphique du sommeil chez l'a-
gneau. C.R. Soc. Biol., 156, 1411-
1414.

75. JOUVET, D., VIMONT, P., DELORME, F., JOU-
VET, M. (1964). Etude de la privation
sélective de la phase paradoxale
du sommeil chez le chat. C.R. Soc.
Biol., 158, 756-759.

76. JOUVET, M. (1962). Recherches sur les
structures nerveuses et les méca-
nismes responsables des différen-
tes phases du sommeil physiologi-
que. Arch. Ital. Biol., 100, 125-
206.

77. JOUVET, M. (1963) Etude de la dualité
des états de sommeil et des méca-
nismes de la phase paradoxale.
Dans: Aspects anatomo-fonction-
nels de la physiologie du sommeil.
M. Jouvet (Editeur). Centre National
de la Recherche Scientifique, 397-
446.

78. JOUVET, M. (1967). Neurophysiology of the states of sleep. Physiol. Rev. 47/2, 117-177.
79. JOUVET, M. (1971). L'alpha-methylparatyrosine supprime l'insomnie consécutive à la lésion du système du raphé. C.R. Soc. Biol., 165, 2128-2131.
80. JOUVET, M. (1971). The states of sleep. In: The biological basis of behaviour. N. Chalmers, R. Crawley, and S.P.R. Rose Editors. The open university press. 199-210.
81. JOUVET, M. (1974). Le rêve. La Rech., 5/46, 515-527.
82. JOUVET, M. (1978). Le sommeil paradoxal est-il responsable d'une programmation génétique du cerveau ? C.R. Soc. Biol., 172/1, 9-32.
83. JOUVET, M. (1979). Mémoire et "cerveau dédoublé" au cours du rêve. A propos de 2525 souvenirs de rêve. La Revue du Praticien, 29/1, 27-32.
84. JOUVET, M. (1979). Le comportement onirique. Pour la science, n° 25, 136-152.
85. JOUVET, M., MICHEL, F. (1958). Recherches sur l'activité électrique cérébrale au cours du sommeil. C.R. Soc. Biol. 152, 1167-1170.

86. JOUVET, M., MICHEL, F., COURJON, J. (1959)
 Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. C.R. Soc. Biol., 153, 1024-1028.
87. JOUVET, M., MICHEL, F., COURJON, J. (1959)
 Sur la mise en jeu de deux mécanismes à expression électro-encéphalographique différente au cours du sommeil physiologique chez le chat. C.R. Acad. Sc., 248, 3043-3045.
88. JOUVET, M., MICHEL, F., COURJON, J. (1959).
 L'activité électrique du rhinencéphale au cours du sommeil chez le chat. C.R. Soc. Biol., 153, 101-105.
89. JOUVET, M., MICHEL, F. (1959). Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. C.R. Soc. Biol., 153, 422-425.
90. JOUVET, M., DECHAUME, J., MICHEL, F. (1960)
 Etude des mécanismes du sommeil physiologique. Lyon Médical, 204, 479-521.
91. JOUVET, M., MOUNIER, D. (1960). Effets des lésions de la formation réticulée pontique sur le sommeil du chat. C.R. Soc. Biol., 154, 2301-2305.

92. JOUVET, M., MICHEL, F. (1960). Déclenchement de la phase paradoxale du sommeil par stimulation du tronc cérébral chez le chat intact et mé-sencéphalique chronique. C.R. Soc. Biol., 154, 636-641.
93. JOUVET, M., CIER, A., MOUNIER, D., VALATX, J.L. (1961). Effets du 4 butyrolactone et du 4 hydroxybutyrate de Na sur l'EEG et le comportement du chat. C.R. Soc. Biol., 155, 1313-1316.
94. JOUVET, M., JOUVET, D., VALATX, J.L. (1963) Etude du sommeil chez le chat pontique: sa suppression automatique. C.R. Soc. Biol., 157, 845-849.
95. JOUVET, M., DELORME, F. (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. C.R. Soc. Biol., 159, 895-899.
96. JOUVET, M., VIMONT, P., DELORME, F. (1965) Suppression sélective du sommeil paradoxal chez le chat par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase. C.R. Soc. Biol., 159, 1599-1604
97. JOUVET, M., JEANNEROD, M., DELORME, F. (1965). Organisation du système responsable de l'activité phasique au cours du sommeil paradoxal. C.R. Soc. Biol., 159, 1599-1604..

98. JOUVET, M., RENAULT, J. (1966). Insomnie persistante après lésions des noyaux du raphé chez le chat. C.R. Soc. Biol., 160, 1461-1465..
99. JOUVET, M., BOBILLIER, P., PUJOL, J.F., RENAULT, J. (1966). Effets des lésions du système du raphé sur le sommeil et la sérotonine cérébrale. C.R. Soc. Biol., 160, 2343-2346.
100. KAFI, S., MONNIER, M., GALLARD, J.M. (1979) The delta-sleep inducing peptide (DSIP) increases duration of sleep in rats. Neurosc. Letters, 13, 169-172.
101. KANAMORI, N., SAKAI, K., JOUVET, M. (1980) Neuronal activity specific to paradoxical sleep in the ventromedial medullary reticular formation of unrestrained cats. Brain Res., 189/1, 251-255.
102. KASTIN, A.J., OLSON, G.A., SCHALLY, A.V., COY, D.H. (1980). DSIP more than a sleep peptide ? Trends Neurosc. 3/7, 163-165.
103. KASTIN, A.J., NISSEN, C., SCHALLY, A.V., COY, D.H. (1980). Additional evidence that small amounts of a peptide can cross the blood brain barrier. Pharmacol. Biochem. Behav., 11/6, 717-719. Excerpta Medica-physiol. - 50/10, Rés. n° 3711.

104. KING, C.D., JEWETT, R.E. (1968). Sleep in cats treated with alpha-methylparatyrosine. Pharmacog., 10, 160-167.
105. KING, C.D., JEWETT, R.E. (1971). The effect of alpha-methylparatyrosine on sleep and brain norepinephrine in cats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 177, 188-195.
106. KITAHAMA, K., VALATX, J.L. (1975). Effets du chloramphénicol et de thiamphénicol sur le sommeil de la souris. C.R. Soc. Biol., 169, 1522-1525.
107. KLAUE, R. (1937). Die bioelektrische Tätigkeit der Grosshirnrinde in normalen Schlaf und in der Narkose durch Schlafmittel. J. f. Psychol. Neurol. (Leipzig), 47, 510-531.
108. KLEMM, W.R. (1966). Sleep and paradoxical sleep in ruminants. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 121/2, 635, 638.
109. KRUEGER, J.M., PAPPENHEIMER, J.R., KARNOVSKY, M.L. (1978). Sleep-promoting factor S: Purification and properties. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75/10, 5235-5238.
110. KRUEGER, J.M., BACSIK, J., GARCIA-ARRAS, J. (1980). Sleep promoting material from human urine and its relation to factor "S" from brain. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol., 1/2 116-123. & Excerpta Medica-physiol. 50/9, Rés n° 3337.

111. LAURENT, D., FONTAINE, M., LAPRAS, M.
(1970). Electroencéphalographie
chez les différentes espèces de
mammifères domestiques. Rev. Méd.
Vét., 121, 35-54.
112. LEGENDRE, R., PIERON, H. (1910). Résul-
tats d'injections vasculaires et
intra-cérébrales de liquides inso-
mniques. C.R. Soc. Biol., 68, 1077-
1083.
113. LEGENDRE, R., PIERON, H. (1910). Des ré-
sultats histophysiologiques de
l'injection intra-occipito-atlan-
toïdienne de liquides insomniaques.
C.R. Soc. Biol., 70, 190-192.
114. LEGENDRE, R., PIERON, H. (1911). Du dé-
veloppement au cours de l'insomnie
expérimentale de propriétés hypno-
toxiques des humeurs en relation
avec le besoin croissant de som-
meil. C.R. Soc. Biol., 70, 190-192.
115. LEMOINE, J.M., MUSCAT, P., LEPINE, J.P.,
COLONNA, L. (1980). La privation de som-
meil comme traitement des dépres-
sions. Gaz. Méd. Fra., 87/38, 5385-
5390.
116. LE ROUX, J.Y. (1979). Contribution à
l'étude de l'électroencéphalogram-
me du mouton. Apport de l'analyse
numérique. Th. doct. Vét. Alfort
n° 75.

117. LINDSLEY, D.B. (1960). Attention, consciousness, sleep and wakefulness. In: Handbook of physiology (Neurophysiology). J. Field, H.W. Magoun, V.E. Hall, Editors. Washington D.C. Am. Physiol. Soc. sect. I, vol. III, 1553-1593.
118. LINDSLEY, D.B., SCHREINER, L.H., KNOWLES, W.B., MAGOUN, H.W. (1950). Behavioural and EEG changes following chronic brainstem lesions in the cat. Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol., 2, 483-498.
119. LUCAS, E.A., POWELL, A.W., MURPHEE, O.D. (1977). Baseline sleep-wake patterns in the pointer dog. Physiol. & Behav. 19, 285-291.
120. LUCAS, E.A., FOUTZ, A.S., DEMENT, W.C., MITLER, M.H. (1979). Sleep organisation in narcoleptic and normal dogs. Physiol. & Behav., 23, 737-743.
121. Mc GEER, P.L., Mc GEER, E.G., HATTORI, T. (1978). Kainic acid as a tool in Neurobiology. In: Kainic acid as a tool in neurobiology edited by E.G. Mc Geer and al. Raven Press New York, 123-138.
122. MAGNES, J., MORUZZI, G., POMPEIANO, O. (1961). Synchronisation of the EEG produced by low frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. Arch. Ital. Biol., 99, 33-67.

123. MAGNES, J., MORUZZI, G., POMPEIANO, O.
(1961). Electroencephalogram synchronizing structures in the lower brainstem. In: The Nature of sleep. CIBA foundation symposium. G.E.W. Wolstenholme and M. O'Connor. Editors. 57-85.
124. MAGOUN, H.W. (1950). Caudal and cephalic influence of the brain stem reticular formation. Physiol. Rev., 30, 459-474.
125. MATSUMOTO, J., JOUVET, M. (1964). Effets de la réserpine, DOPA et 5HTP sur les deux états de sommeil. C.R. Soc. Biol., 158, 2137-2140.
126. MENDELSON, W.B., GILLIN, J.C., PISNER, G., WYATT, R.G. (1980). Arginine Vasotocin and sleep in the rat. Brain res. 182, 246-249.
127. MEREU, G.P., SCARNATI, E., PAGLIETTI, E., PELLEGRINI Q. B., CHESSA, P., DI CHIARA, G., GESSA, G.L. (1979). Sleep induced by low doses of apomorphine in rats. Electroencephalog. and clin. Neurophysiol., 46, 214-219.
128. MICHEL, F., JEANNEROD, M., MOURET, J., RECHTSCHAFFEN, A., JOUVET, M. (1964). Sur le mécanisme de l'activité de pointes au niveau du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil. C.R. Soc. Biol., 158, 103-106.

129. MICHEL, F., RECHTSCHAFFEN, A., VIMONT-VICARY, P. (1964). Activité électrique des muscles oculaires extrinsèques au cours du cycle veille-sommeil. C.R. Soc. Biol., 158, 106-109.
130. MIKITTEN, T.M., NIEBLY, P.H., HENDLEY, C.D. (1961). EEG desynchronisation during behavioural sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat. Fed. Proc., 20, 327-337.
131. MITLER, M.H., SOAVE, O., DEMENT, W.C. (1976) Narcolepsy in seven dogs. J. Amer. Vet. Med. Assoc., 168, 1036-1038.
132. MONNIER, M. (1950). Action de la stimulation électrique du centre somnogène sur l'électrocorticogramme chez le chat. Rev. Neurol., 83, 561-563.
133. MONNIER, M. (1964). Le sommeil expérimental et sa transmission humorale. Actual. Neurophysiol. Masson (Editeur). (Paris), 5ème Série, 203-227.
134. MONNIER, M. (1966). Transmission humorale du sommeil et des activités vigiles (propriétés des facteurs psychotropes hémodialysables). Actualités Pharmacol. Masson (Editeur), (Paris), 19ème série, 205-226.

135. MONNIER, M., KOLLER, Th., HOSLI, L. (1963) Humoral mechanism in experimental sleep. Dans: Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil. M. Jouvet (Editeur). Centre National de la recherche Scientifique, 37-48.
136. MONNIER, M., DUDLER, L., SCHOENENBERGER, G.A., (1973). Humoral transmission of the "sleep factor delta" on cerebral motor and visceral activities. Pflüg. Arch., 345, 23-35.
137. MONNIER, M., DUDLER, L., GACHTER, R., SCHOENENBERGER, G.A. (1975). Humoral transmission of sleep. Activity and concentration of the Sleep Peptide Delta in cerebral and systemic blood fractions. Pflüg. Arch., 345, 23-35.
138. MONNIER, M., DUDLER, L., GACHTER, R., MAIER, P.F., TOBLER, H.J., SCHOENENBERGER, G.A. (1976). The Delta Sleep Inducing Peptide (DSIP). Comparative properties of the original and synthetic nonapeptide. Experientia, 33/4, 548-552.
139. MONNIER, M., DUDLER, L., GACHTER, R., SCHOENENBERGER, G.A. (1977). Transport of the synthetic peptide DSIP through the blood brain barrier in rabbit. Experientia, 33/12, 1609-1610.

140. MONNIER, M., DUDLER, L., GACHTER, R.,
SCHOENENBERGER, G.A. (1977). Delta
sleep inducing peptide (DSIP): EEG
and motor activity in rabbits fol-
lowing intravenous administration.
Neurosc. Letters, 6, 9-13.
141. MORUZZI, G., MAGOUN, H.W. (1949). Brain
stem reticular formation and acti-
vation of the EEG. Electroencepha-
log. & Clin. Neurophysiol., I, 455-
473.
142. MOURET, J., JEANNEROD, M., JOUVET, M.
(1963). L'activité électrique du sy-
stème visuel au cours de la phase
paradoxe du sommeil chez le chat.
J. Physiol. (Paris), 55, 305-306.
143. MOURET, J., JEANNEROD, M. (1964). Les
mouvements oculaires au cours du
sommeil chez l'homme. Etude quanti-
tative. C.R. Soc. Biol., 158, 2135-
2137.
144. MOURET, J., BOBILLIER, P., JOUVET, M.
(1967). Effets de la parachlorophe-
nylalanine sur le sommeil du rat.
C.R. Soc. Biol., 161, 1600-1603.
145. MOURET, J., FROMENT, J.L., BOBILLIER, P.,
JOUVET, M. (1967). Etude neuropharmaco-
logique et biochimique des insom-
nies provoquées par la parachloro-
phénylalanine. J. Physiol. (Paris),
59, 463-464.

146. NAGASAKI, H., IRIKI, M., INOUE, S., UCHIZONO, K. (1974). The presence of a sleep promoting material in the brain of sleep-deprived rats. Proc. Japan Acad., 50, 241-246.
147. NAGASAKI, H., IRIKI, M., UCHIZONO, K., (1976). Inhibitory effect of the brain extract from sleep-deprived rats (BE-SDR) on the spontaneous discharges of crayfish abdominal ganglion. Brain Res., 109, 202-205.
148. NAGASAKI, H., KITAHAMA, K., VALATX, J. L., JOUVET, M. (1980). Sleep-promoting effect of the sleep-promoting substance (SPS) and delta sleep inducing peptide (DSIP) in the mouse. Brain Res., 192, 276-280.
149. NIXON, R. A., KARNOVSKY, M. L. (1977). Uptake and metabolism of intra-ventricularly administered piperidine and its effects on sleep and wakefulness in the rat. Brain Res., 134, 501-511.
150. OLNEY, J. W. (1978). Neurotoxicity of excitatory amino acids. In: Kainic acid as a tool in neurobiology edited by E. G. Mc Geer and al. Raven Press New York, 95-121.
151. PALMER, A. C. (1959). Injection of drugs into the cerebral ventricle of sheep. J. Physiol. (London), 149, 209-214.

152. PAPPENHEIMER, J.R. (1979). "Nature's soft nurse": A sleep-promoting factor isolated from brain. The Johns Hopkins Med. J., 145, 49-56.
153. PAPPENHEIMER, J.R., HERSEY, S.R., JORDAN, E.F., DOWNER, J. (1962). Perfusion of the cerebral ventricular system in unanaesthetized goats. Am. J. Physiol., 203, 763-774.
154. PAPPENHEIMER, J.R., MILLET, T.B., GOODRICH, C.A. (1967). Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. Proceed. Nat. Acad. Sc., 58/2, 513-517.
155. PAPPENHEIMER, J.R., FENCL, V., KARNOVSKY, M.L., KOSKI, G. (1974). Peptides in cerebrospinal fluid and their relation to sleep and activity. Brain Dysf. in metab. disord., 53, 201-210.
156. PAPPENHEIMER, J.R., KOSKI, G., FENCL, V., KARNOVSKY, M.L., KRUEGER, J. (1975). Extraction of sleep-promoting factor from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. J. of Neurophysiol., 38, 1299-1311.
157. PAVEL, S. (1978). Arginine Vasotocin as a pineal hormone. J. of Neur. Transm., suppl 13, 135-155.
158. PAVEL, S. (1979). Pineal Vasotocin and sleep: involvement of serotonin containing neurons. Brain Res. bull. 4, 731-734.

159. PAVEL, S., PSATTA, D., GOLDSTEIN, R.
(1977). Slow-wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain. Brain Res. bull., 2, 251-254.
160. PETITJEAN, F., SASTRE, J. P., BERTRAND, N., COINTY, C., JOUVET, M. (1975). Suppression du sommeil paradoxal par le chloramphénicol chez le chat. Absence d'effets du thiamphénicol. C.R. Soc. Biol. 169, 1236-1239.
161. PETITJEAN, F., BUDA, C., JANIN, M., SALLANON, M., JOUVET, M. (1980). L'insomnie provoquée par la P. chlorophénylalanine chez le chat. Sa réversibilité par l'injection intraventriculaire d'indolamines. C.R. Acad. Sc. (Paris) Série D, 291, 1063-1066.
162. PIERON, H. (1907). Comment se pose expérimentalement le problème des facteurs du sommeil. C.R. Soc. Biol., 62, 342-314.
163. PIERON, H. (1907). L'état actuel du problème des facteurs du sommeil. C.R. Soc. Biol., 62, 363-365.
164. PIERON, H. (1907). L'état actuel du problème des facteurs du sommeil périodique. Insuffisance des voies d'introduction péritonéale, rachidienne et ventriculaire. C.R. Soc. Biol. 62, 400-402.

165. PIERON, H. (1907). Le problème des facteurs du sommeil périodique. Introduction vasculaire de sang insomnique. C.R. Soc. Biol., 62, 1005-1006.
166. PIN, C., JONES, B., JOUVET, M. (1968). Topographie des neurones monoaminergiques du tronc cérébral du chat: étude par histofluorescence. C.R. Soc. Biol., 162, 2136-2141.
167. POLC., P., SCHNEEBERGER, J., HAEFELY, W. (1978). Effect of the Delta Sleep Inducing Peptide (DSIP) on the sleep-wakefulness cycle of cats. Neurosc. Letters, 9, 33-36.
168. REMPEL, B., GIBBS, E. L. (1936). The Berger rhythm in cats. Science, 84, 334-335.
169. RHEINBERGER, M. B., JASPER, H. M. (1937). Electrical activity of the cerebral cortex in the unanaesthetized cat. Amer. J. of Physiol., 119, 186-196.
170. ROSSI, G. F., ZANCHETTI, A. (1957). The brain stem reticular formation anatomy and physiology. Arch. Ital. Biol., 156, 867-870.
171. RUCKEBUSCH, Y. (1962). Activité corticale au cours du sommeil chez la chèvre. C.R. Soc. Biol., 156, 867-870.
172. RUCKEBUSCH, Y. (1962). Aspects EEG et manifestations somato-végétatives du sommeil chez les ruminants. Rev. Méd. Vét., 113, 258-260.

173. RUCKEBUSCH, Y. (1962). Etude comparée du sommeil physiologique chez les Equidés, Ruminants, Porcins et Carnivores adultes. Bull. Soc. Sc. Vet. Méd. comp. de Lyon, n°4, 375-390.
174. RUCKEBUSCH, Y. (1962). Evolution post-natale du sommeil chez les ruminants. C.R. Soc. Biol., 156, 1869-1873.
175. RUCKEBUSCH, Y. (1963). L'EEG normal du chien: choix d'une méthode d'enregistrement. Rev. Méd. Vét., 114, 119-134.
176. RUCKEBUSCH, Y. (1963). Etude polygraphique du sommeil chez l'âne. J. Physiol. (Paris), 55, p. 176.
177. RUCKEBUSCH, Y. (1963). Etude électroencéphalographique et comportementale des alternances veille-sommeil chez l'âne. C.R. Soc. Biol., 157, 840-844.
178. RUCKEBUSCH, Y. (1968). Motricité gastrique et niveau de vigilance chez le mouton. J. Physiol. (Paris), 60/2, p. 378.
179. RUCKEBUSCH, Y. (1970). Particularités comportementales et somato-végétatives des états de sommeil chez les Equidés (*Equus caballus*) et les Bovins (*Bos taurus*). J. Physiol. (Paris) 62, suppl. 2, p 311.
180. RUCKEBUSCH, Y. (1970). Un problème controversé: la perte de vigilance chez le cheval et la vache au cours du sommeil. Cah. Méd. Vét., 39, 210-225.

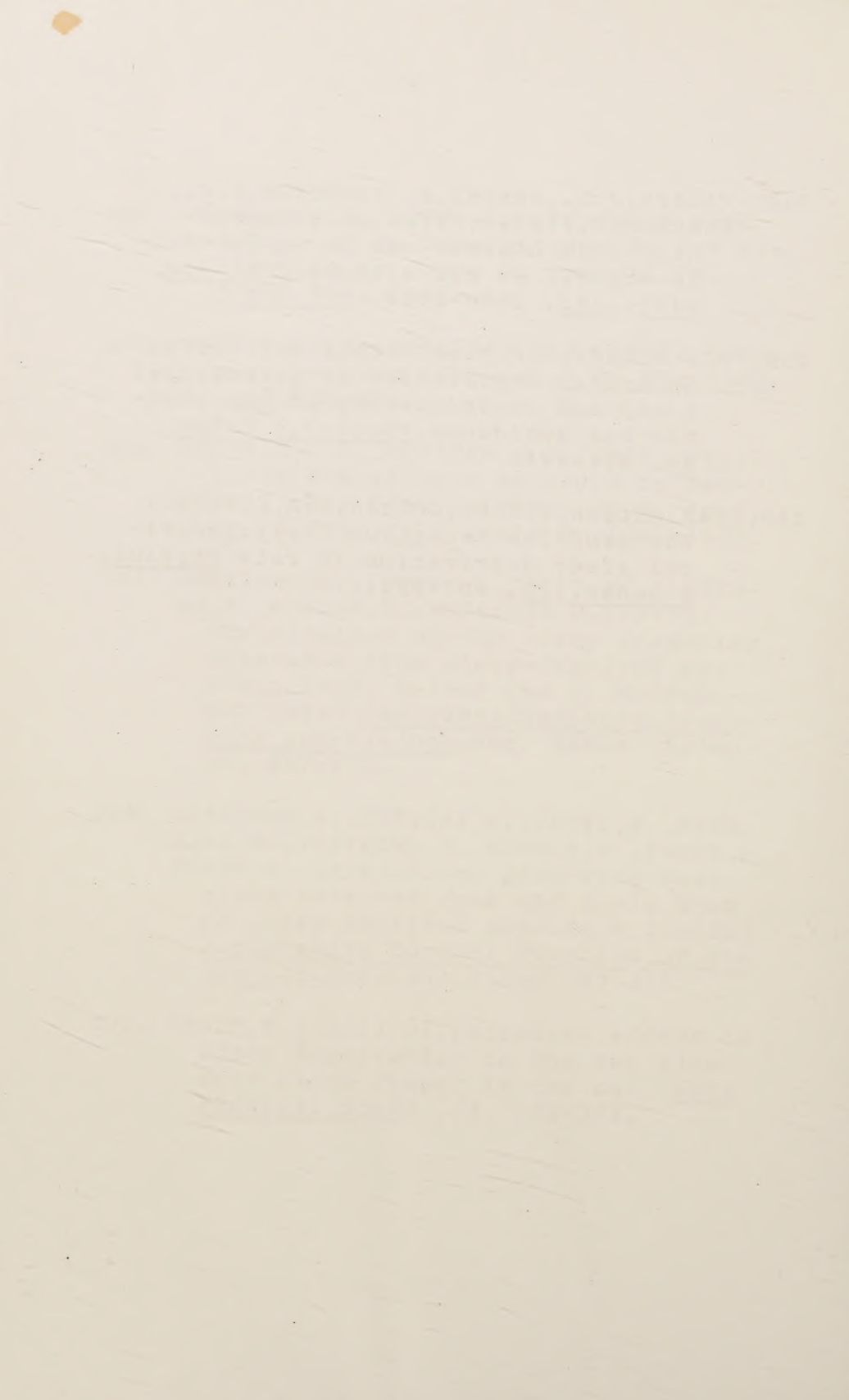
181. RUCKEBUSCH, Y. (1974). Sleep deprivation in cattle. Brain Res., 78/3, 495-499.
182. RUCKEBUSCH, Y. (1977). Physiologie, Pharmacologie, Thérapeutique animales. Maloine éditeur. (Paris).
183. RUCKEBUSCH, Y., BOST, J. (1962). Activité corticale au cours de la somnolence et de la rumination chez la chèvre. J. Physiol. (Paris), 54, 409-410.
184. RUCKEBUSCH, Y., MARQUET, J. P. (1964). Etat physique des aliments et niveau de vigilance chez les Ruminants. J. Physiol. (Paris), 56, 438-439.
185. RUCKEBUSCH, Y., MOREL, M. T. (1968). Etude polygraphique du sommeil chez le porc. C.R. Soc. Biol., 162, 1346-1345.
186. RUCKEBUSCH, Y., BELL, F. R. (1970). Etude polygraphique et comportementale des états de veille et de sommeil chez la vache (*Bos taurus*). Ann. Rech. Vét. 1/1, 41-62.
187. RUCKEBUSCH, Y., BARBEY, P., GUILLEMOT, P. (1970). Les états de sommeil chez le cheval (*Equus caballus*). C.R. Soc. Biol., 164, 658-665.
188. RUCKEBUSCH, Y., BARBEY, P. (1971). Les états de sommeil chez le fœtus et le nouveau-né de la vache (*Bos taurus*). C.R. Soc. Biol., 165, 1176-1184.

189. RUCKEBUSCH, Y., DOUGHERTY, R.W., COOK, H.M. (1974). Jaw movements and rumen motility as criteria for measurement of deep sleep in cattle. Amer. J. of Vet. res., 35/10, 1309-1312.
190. RUCKEBUSCH, Y., GAUJOUX, M. (1976). Evolution périnatale des cycles de sommeil chez l'agneau. C.R. Acad. Sc. (Paris), 282, série D, 871-874.
191. SACHS, J., UNGAR, J., WASER, P.G., BORBELY, A.A. (1976). Factors in cerebrospinal fluid affecting motor activity in the rat. Neurosc. Letters, 2, 83-86.
192. SAKAI, K., KANAMORI, N., JOUVET, M. (1979). Activités unitaires spécifiques du sommeil paradoxal dans la formation réticulée bulbaire chez le chat non restreint. C.R. Acad. Sc. (Paris), 289, série D, 557-561.
193. SALLANON, M., BUDA, C., JANIN, M., JOUVET, M. (1981). L'insomnie provoquée par la P. chlorophénylalanine chez le chat. Sa réversibilité par l'injection intraventriculaire de liquide céphalo-rachidien prélevé chez des chats privés de sommeil paradoxal. C.R. Acad. Sc. (Paris), 292, série III, 113-117.
194. SASTRE, J.P., JOUVET, M. (1979). Le comportement onirique du chat. Physiol. & Behav., 22, 979-989.

195. SCHNEDORF, J.G., IVY, A.C. (1939). An examination of the hypnotoxin theory of sleep. Amer. J. of Physiol., 125, 491-505.
196. SCHOENENBERGER, G.A., MONNIER, M. (1977). Characterization of a delta-electroencephalogram(-sleep)-inducing peptide. Proc. Natl. Acad. Sc. (USA), 74/3, 1282-1286.
197. SPANIS, C.W., DEL CARMEN GUTIERREZ, M., DRUCKER-COLIN, R.R. (1976). Neurohumoral correlates of sleep: further biochemical and physiological characterization of sleep perfusates. Pharmac. Bioch. & Behav., 5, 165-173.
198. STEPITA-KLAUCO, M., DOLEZALOVA, H., FAIRWEATHER, R. (1974). Piperidine increase in the brain of dormant mice. Science, 183, 536-537.
199. STROMBERG, M.W., KITCHELL, R.L. (1962). Electrographic patterns in normal Pigs and Burros. Am. J. Vet. Res., 23, 737-743.
200. SYMUZIAK, R., SATINOFF, E., SCHALLERT, T., WHISHAW, I.Q. (1980). Brief skin temperature changes toward thermoneutrality trigger REM sleep in rats. Physiol. & Behav., 25/2, 305-301.
201. TOBLER, I., BORBELY, A.A. (1980). Effect of Delta Sleep Inducing Peptide (DSIP) and Arginine Vasotocin (AVT) on sleep and motor activity in the rat. Wak. & Sleep, 4, 139-153.

202. TOUTAIN, P.L. (1972). La fréquence cardiaque et le déterminisme de ses variations au cours du sommeil. Th. Doct. Vet. Toulouse.
203. TOUTAIN, P.L., RUCKEBUSCH, Y. (1973). Sommeil et environnement. C.R. Soc. Biol., 167, 550-555.
204. TOUTAIN, P.L., WEBSTER, A.J. (1975). Equilibre énergétique au cours du sommeil chez les ruminants. C.R. Acad. Sc. (Paris), 281, série D, 1605-1608.
205. UCHIZONO, K., INOUE, S., IRIKI, M., ISHIKAWA, M., KOMODA, Y., NAGASAKI, H. (1975). Purification of the sleep promoting substance from sleep-deprived rat brain. In: R. Walter and J. Meienhofer (Eds) Peptides: Chemistry, Structure and biology, Ann. Arbor. Science, 667-671.
206. UCHIZONO, K., HIGASHI, A., IRIKI, M., NAGASAKI, H., ISHIKAWA, M., KOMODA, Y., INOUE, S., HONDA, K. (1978). Sleep promoting fractions obtained from the brain stem of sleep deprived rats. In M. Ito (Ed) Integrative Control Function of the Brain, 1, Kodansha, Tokyo, 392-395.
207. URSIN, R. (1971). Differential effect of sleep deprivation on the two slow wave sleep stages in the cat. Acta Physiol. Scand., 83, 352-361.

208. VALATX, J.L., HENANE, R., DESTOMBE, J.J., PERENON, G. (1971). Effet de l'exposition à la chaleur sur le cycle veille-sommeil du rat albinos. C.R. Soc. Biol., 165, 1660-1664.
209. VAN HULZEN, Z.J.M., COENEN, A.M.L. (1979) Selective deprivation of paradoxical sleep and consolidation of the shuttle box avoidance. Physiol. & Behav., 23, 821-826.
210. VAN HULZEN, Z.J.M., COENEN, A.M.L. (1980) The pendulum technique for paradoxical sleep deprivation in rats. Physiol. & Behav., 25, 807-811.



I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85